| N° d'enregistrement au C.N.R.S. |
| --- |
| AO 7 5 1 4 |

Article principal
recouvrant en tout * - ~~en partie~~ *

la T H E S E présentée
pour l'obtention

du titre de DOCTEUR INGENIEUR

. . . . . .

à l'UNIVERSITE DE PARIS VI

---

par : Monsieur Daniel B O U Z A R D

Sujet de la thèse : Synthèse et propriété physico-chimiques de quelques N-Amino alkyl diphenyl cétimines.

Soutenue le : 26 JUIN 1972

devant la Commission d'examen composée de :

- M. SOUCHAY, Président
- M. DENIVELLE , Examinateurs
- M. LE HENAFF.

*rayer la mention inutile.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0037

N° d'enregistrement au C.N.R.S.

AO 7 5 1 4

Article principal
recouvrant en tout * - ~~en partie~~ *

la T H E S E présentée
pour l'obtention

du titre de DOCTEUR INGENIEUR

. . . . . .

à l'UNIVERSITE DE PARIS VI

---

par : Monsieur Daniel B O U Z A R D

Sujet de la thèse : Synthèse et propriété physico-chimiques de quelques N-Amino alkyl diphenyl cétimines.

Soutenue le : 26 JUIN 1972

devant la Commission d'examen composée de :

- M. SOUCHAY, Président
- M. DENIVELLE , Examinateurs
- M. LE HENAFF.

*rayer la mention inutile.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1972 n° 9 p. 3375

# N° 530. — Contribution à l'étude des N-aminoalkyldiphénylcétimines. I. — Synthèse de quelques N-aminoalkyldiphénylcétimines (*),

par Daniel Bouzard**, Abraham Weber** et Philippe Le Henaff***.

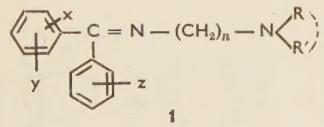
(**Laboratoire de recherches des Laboratoires Allard, 31, rue du Port, 94-Nogent-sur-Marne.
***Laboratoire de chimie textile et tinctoriale,
Conservatoire National des Arts et Métiers, 292, rue Saint-Martin, Paris, 3e.)

(*Manuscrit reçu le* 10.12.71.)

Une série de N-aminoalkyldiphénylcétimines a été synthétisée par action des diamines primaires tertiaires sur les benzophénones ou les diphénylcétimines correspondantes. A partir de ces composés des monochlorhydrates bien définis et facilement solubles dans l'eau ont été obtenus. Il est démontré que dans les sels obtenus, seule la fonction amine tertiaire terminale est ionisée.

## Introduction.

Au cours des études effectuées dans notre laboratoire sur les relations entre les propriétés physicochimiques et pharmacologiques des composés organiques, nous avons été amenés à synthétiser des N-aminoalkyldiphénylcétimines **1** qui n'avaient pas été préparées jusqu'alors :

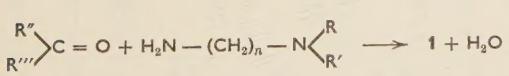


**1**

De très nombreux travaux sur les imines ou bases de Schiff résultant de la condensation des aldéhydes et des amines ont été effectués depuis le milieu du siècle dernier. Les cétimines formées à partir des cétones et des amines ont également fait l'objet de nombreuses études mais à notre connaissance très peu de recherches ont été effectuées sur les diphénylcétimines **1** et seuls quelques auteurs semblent s'être intéressés à des fins diverses à ce type de composés (1 à 3).

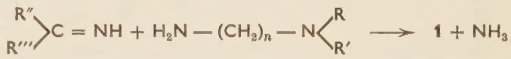
Plusieurs méthodes de préparation pouvaient être envisagées pour la synthèse des diphénylcétimines **1** :

1° *Action des benzophénones substituées sur les diamines primaires tertiaires* (4 et 5).

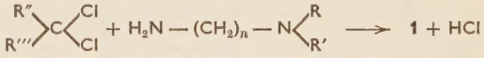


(*) Ce mémoire et le suivant constituent une partie d'un travail de thèse (soutenue le 26. 6. 1972) devant la Faculté des Sciences de Paris par Daniel Bouzard pour l'obtention du titre de Docteur Ingénieur.

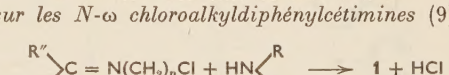
2° *Action des diphénylcétimines sur les diamines primaires tertiaires* (6 et 7).



3° *Action des gem-dichlorodiphénylméthanes sur les diamines primaires tertiaires* (8).



4° *Action des amines secondaires sur les N-ω chloroalkyldiphénylcétimines* (9).



Nous avons utilisé principalement les méthodes 1 et 2, quant aux méthodes 3 et 4 nous avons simplement vérifié qu'elles pouvaient être utilisées pour la préparation des diphénylcétimines du type **1**.

## I. — Action des benzophénones substituées sur les diamines primaires tertiaires

(Méthode A, tableau I).

Il est admis (10) que l'addition des amines sur les cétones s'effectue en deux stades :

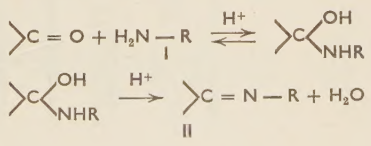
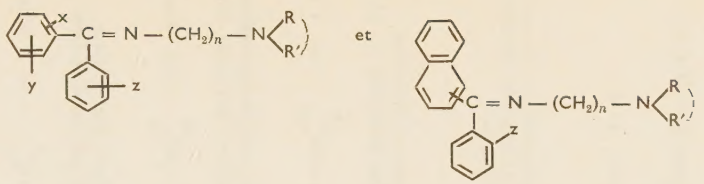


TABLEAU I




| Composé | x | y | z | n | $\langle R, R' \rangle$ | Technique de préparation | Catalyseur | Température | Temps de réaction en heures | Rdt % | PF° ou PE/mm Hg | UV EtOH ($5.10^{-5}$ M) max. nm (ε) | IR $cm^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **2** Base mono-chlorhydrate | H | H | H | 3 | $(CH_3)_2$ | A C | $POCl_3$ | reflux xylène | 5 | 73 | 148-150/$7.10^{-3}$ 117-118 | 246 ($1,35.10^4$) | C = N 1 620 |
| **3** Base mono-chlorhydrate | 2 OH | H | H | 3 | $(CH_3)_2$ | A | | reflux xylène | 2 | 84 | 49 181-182 | 315 ($4,1.10^3$) 258 ($1,1.10^4$) | C = N 1 605 |
| **4** Base mono chlorhydrate | 2 $OCH_3$ | H | H | 3 | $(CH_3)_2$ | A | acide *p*-toluène sulfonique | reflux xylène | 7 | 80 | 148-150/$5.10^{-2}$ 157-158 | 248 ($1,35.10^4$) | C = N 1 630 |
| **5** Base mono-chlorhydrate | 2 $CH_3$ | H | H | 3 | $(CH_3)_2$ | A | acide *p*-toluène sulfonique | reflux xylène | 8 | 70 | 136-137/$7.10^{-2}$ 147 | 250 ($1,95.10^4$) | C = N 1 630 |
| **6** Base mono-chlorhydrate | 2 $NH_2$ | 5 Cl | H | 3 | $(CH_3)_2$ | A | $ZnCl_2$ | reflux xylène | 4 | 71 | 104 | 360 ($5,4.10^3$) 235 ($2,4.10^4$) | $NH_2$ 3 330 C = N 1 612 |
| **7** Base mono-chlorhydrate | 2 OH | H | 2′ OH | 2 | $(CH_3)_2$ | A | | reflux benzène | 2 | 95 | 160 143-145 | 315 ($3,3.10^3$) 256 ($8,0.10^3$) | C = N 1 610 |
| **8** Base mono-chlorhydrate | 2 OH | H | 2′ OH | 2 | $(C_2H_5)_2$ | A | | reflux benzène | 2 | 93 | 140-141 175-176 | 315 ($4,0.10^3$) 256 ($1,0.10^4$) | C = N 1 620 |
| **9** Base mono-chlorhydrate | 2 OH | H | 2′ OH | 2 | | A | | reflux xylène | 2 | 80 | 172-173 138-140 | 315 ($3,5.10^3$) 257 ($8,9.10^3$) | C = N 1 620 C–O–C 1 110 |

| Composé | $x$ | $y$ | $z$ | $n$ | | Technique de préparation | Catalyseur | Température | Temps de réaction en heures | Rdt % | PF° ou PE/mm Hg | UV EtOH ($5.10^{-5}$ M) max. nm (ε) | IR $cm^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **10** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 OH | H | 2′ OH | 2 | | A | | reflux xylène | 6 | 63 | 191-192 | 315 (3,0.$10^3$)<br>280 (5,8.$10^3$)<br>255 (9,0.$10^3$) | C = N 1 615 |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | > 270 | | |
| **11** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 OH | H | 2′ OH | —CH(CH$_3$)—CH$_2$— | $(CH_3)_2$ | A | | reflux xylène | 2 | 80 | 113-114 | 325 (3,2.$10^3$)<br>260 (8,7.$10^3$) | C = N 1 615 |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | > 270 | | |
| **12** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 OH | H | 2′ OH | 3 | $(CH_3)_2$ | A | | reflux xylène | 2 | 84 | 188 | 312 (3,5.$10^3$)<br>254 (8,9.$10^3$) | C = N 1 615 |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 172 | 308 (6,2.$10^3$)<br>256 (9,8.$10^3$) | C = N 1 610 |
| **13** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 OH | H | 2′ OH | 4 | $(CH_3)_2$ | A | | reflux xylène | 2 | 90 | 141 | 400 (2,8.$10^3$)<br>318 (5,0.$10^3$)<br>276 (6,4.$10^3$)<br>253 (9,0.$10^3$) | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 191 | 398 (2,3.$10^3$)<br>319 (3,7.$10^3$)<br>278 (6,4.$10^3$)<br>256 (9,5.$10^3$) | C = N 1 605 |
| **14** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $OCH_3$ | H | 2′ $OCH_3$ | 2 | $(CH_3)_2$ | A | $POCl_3$ | reflux benzène | 35 | 65 | 57 | 283 (5,7 .$10^3$)<br>222 (1,15.$10^4$) | C = N 1 630 |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 185 | 283 (5,6 .$10^3$)<br>221 (1,3 .$10^4$) | |
| **15** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $OCH_3$ | H | 2′ $OCH_3$ | 3 | $(CH_3)_2$ | A | $POCl_3$ | reflux xylène | 35 | 60 | 77<br>183 | 282 (5,3.$10^3$) | C = N 1 630 |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | | | |
| **16** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $OCH_3$ | H | 2′ $OCH_3$ | 4 | $(CH_3)_2$ | A | $POCl_3$ | reflux xylène | 50 | 63 | 79 | 283 (5,6 .$10^3$)<br>220 (1,15.$10^4$) | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 154 | 283 (5,7 .$10^3$)<br>220 (1,3 .$10^4$) | C = N 1 625 |
| **17** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | 5 $NO_2$ | H | 3 | $(CH_3)_2$ | A | $POCl_3$ | reflux xylène | 10 | 71 | 126 | 241 (1,85.$10^4$) | C = N 1 630<br>$NO_2$ 1 525<br>1 345<br>C–O–C 1 100 |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | | | |
| **18** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $NH_2$ | H | 2′ $CH_3$ | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 2 | 65 | 148-150/$10^{-1}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 175 | 348 (5,4 .$10^3$)<br>260 (ép.) 6,7.$10^3$<br>258 (2,1 .$10^4$) | $NH_2$ 3 360<br>3 230<br>C = N 1 610 |

| Composé | $x$ | $y$ | $z$ | $n$ | | Technique de préparation | Catalyseur | Température | Temps de réaction en heures | Rdt % | PF° ou PE/mm Hg | UV EtOH ($5.10^{-5}$ M) max. nm (ε) | IR $cm^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **19** | | | | | | B | | | | | | | |
| Base | 2 $NH_2$ | H | 2′ $CH_3$ | 2 |  | | | reflux de la diamine | 1 | 73 | 129 | 350 (5,2.$10^3$) | NH 3 380 3 230 |
| | | | | | | | | | | | | 230 (2,3.$10^4$) | C = N 1 615 |
| | | | | | | | | | | | | | C–O–C 1 100 |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 163-164 | 350 (4,0.$10^3$) 230 (2,0.$10^4$) | |
| **20** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 Cl | H | H | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 4 | 76 | 145-150/$10^{-1}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 132-133 | 252 (1,25.$10^4$) | C = N 1 625 |
| **21** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $C_6H_5$ | H | H | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 3 | 66 | 175-180/$5.10^{-2}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 173 | 245 (2,05.$10^4$) | C = N 1 620 |
| **22** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 2 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 3 | 85 | 131-133/$6.10^{-1}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 202 | 245 (9,7.$10^3$) | C = N 1 615 |
| **23** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 2 | $(C_2H_5)_2$ | B | | reflux de la diamine | 3 | 85 | 147-149/$10^{-1}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 162 | 243 (1,05.$10^4$) | C = N 1 620 |
| **24** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 2 |  | B | | 200 °C 210 °C | 3 | 52 | | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 150 | 250 (1,18.$10^4$) | C = N 1 625 |
| **25** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 3 | 69 | 148-150/$7.10^{-2}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 177 | 246 (9,0.$10^3$) | C = N 1 625 |
| **26** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 3 |  | B D | | 150 °C | 3 | 70 | | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 186 | 243 (1,05.$10^4$) | C = N 1 620 C–O–C 1 105 |
| **27** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 4 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 3 | 72 | 158-160/$10^{-1}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 129 | 244 (9,3.$10^4$) | C = N 1 625 |
| **28** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | 6 $CH_3$ | H | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | autoclave à 200° | 8 | 65 | 136-140/$10^{-1}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 212 | 250 (1,4.$10^4$) | C = N 1 610 |
| **29** | | | | | | | | | | | | | |
| Base | 2 $CH_3$ | H | 2′ Cl | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 4 | 75 | 175-178/$5.10^{-1}$ | | |
| mono-chlorhydrate | | | | | | | | | | | 167 | 247 (9,4.$10^3$) | C = N 1 620 |

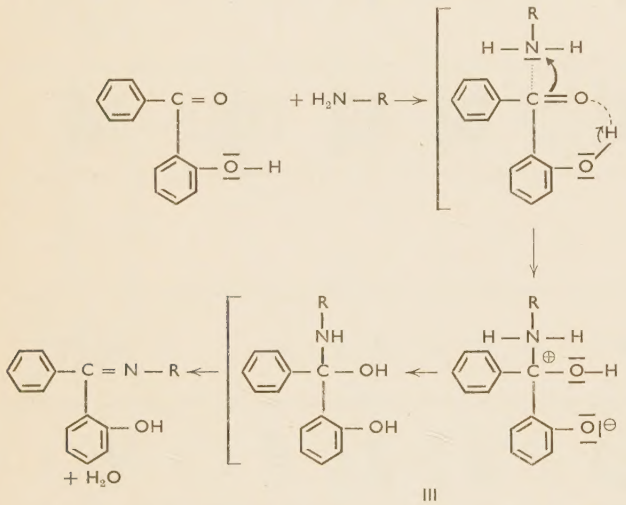
| Composé | $x$ | $y$ | $z$ | $n$ | $\langle R, R' \rangle$ | Technique de préparation | Catalyseur | Température | Temps de réaction en heures | Rdt % | PF° ou PE/mm Hg | UV EtOH ($5.10^{-5}$ M) max. nm (ε) | IR $cm^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **30** Base mono-chlorhydrate | 2 $CH_3$ | 5 Cl | H | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 4 | 75 | 150-154/$10^{-1}$ 164 | 278 ($1{,}0.10^4$) | C = N 1 625 |
| **31** Base mono-chlorhydrate | 2 $CH_3$ | 6 Cl | H | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | autoclave à 210° | 8 | 63 | 156-160/$10^{-1}$ 202-203 | 250 ($1{,}4.10^4$) | C = N 1 615 |
| **32** Base mono-chlorhydrate | 2 $CH_3$ | H | 2′ $C_6H_5$ | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 3 | 72 | 190-193/$10^{-1}$ 150 | 245 ($1{,}6.10^4$) | C = N 1 620 |
| **33** Base mono-chlorhydrate | 2 $CH_3$ | H | 3′ $CF_3$ | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 2 | 80 | 125-130/$5.10^{-2}$ 71-72 | 243 ($1{,}55.10^4$) | C = N 1 620<br>$CF_3$ 1 335<br>1 165<br>1 130 |
| **34** Base mono- | 2 $CH_3$ | 6 $CH_3$ | 3′ $CF_3$ | 2 | N O | B | | reflux de la diamine | 1 1/2 | | 190-195 | 243 ($1{,}4.10^4$) | C = N 1 630<br>$CF_3$ 1 335<br>1 170<br>C–O–C 1 110 |
| **35** Base mono-chlorhydrate | α-naphtyl | | H | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 4 | 85 | 180-185/$10^{-1}$ 184-185 | 282 ($9{,}4.10^3$)<br>250 ($1{,}5.10^4$) | C = N 1 615 |
| **36** Base mono-chlorhydrate | α-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 4 | 78 | 175-180/$10^{-1}$ 166 | 296 ($7{,}7.10^3$)<br>225 ($3{,}2.10^4$) | C = N 1 615 |
| **37** Base mono-chlorhydrate | β-naphtyl | | H | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 2 | 77 | 188-192/$10^{-1}$ 150-153 | 293 ($8{,}3\ .10^3$)<br>283 ($1{,}01.10^4$)<br>270 ($8{,}6.10^3$)<br>253 ($3{,}4.10^4$)<br>243 ($3{,}6.10^4$) | C = N 1 620 |
| **38** Base mono-chlorhydrate | β-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 3 | $(CH_3)_2$ | B | | reflux de la diamine | 4 | 80 | 200-210/$10^{-1}$ 209 | 294 ($1{,}05.10^4$)<br>284 ($1{,}2.10^4$)<br>254 ($3{,}9.10^4$)<br>246 ($4{,}0.10^4$) | C = N 1 615 |

La réaction I correspond à l'addition nucléophile sur le carbonyle et l'équation II à la déshydratation de la carbinolamine intermédiaire; en milieu acide, l'équation I imposerait la vitesse de la réaction, alors qu'en milieu alcalin ou neutre, ce serait la réaction II la plus lente.

La vitesse de l'addition sur le carbonyle sera influencée par les facteurs qui augmenteront la nucléophilicité du réactif et/ou la charge positive sur le carbone. Les acides accélèrent souvent la réaction. Ces principes ont été appliqués à la préparation des diphénylcétimines **1** par chauffage au reflux avec élimination de l'eau formée au cours de la réaction d'une solution de benzophénone et d'amine en excès en présence d'un catalyseur acide, tel qu'acide chlorhydrique, acide *para*-toluène-sulfonique, oxychlorure de phosphore et chlorure de zinc.

Par ailleurs, nous avons été amenés à synthétiser la N,N-diméthylamino-4 butylamine (voir partie expérimentale) suivant une synthèse univoque non décrite antérieurement et qui peut être appliquée à la préparation de toutes N,N-dialkylamino-alkylamines.

Les composés *ortho*-hydroxylés sur les noyaux aromatiques (composés **3** et **7** à **13**) ont été préparés avec d'excellents rendements sans addition de catalyseur. On peut expliquer cette augmentation de réactivité de la benzophénone hydroxylée suivant le schéma réactionnel III qui fait intervenir une catalyse intramoléculaire.

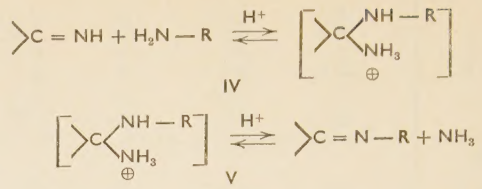


III

La réaction des benzophénones sur les amines ne permet pas d'accéder aux diphénylcétimines encombrées stériquement. La réactivité du carbonyle des benzophénones substituées en 2, 2′ est fortement diminuée par encombrement stérique et l'attaque nucléophile, même en présence de catalyseurs acides, est beaucoup plus difficile, voire même impossible. Ainsi la réaction de la diméthoxy-2,2′ benzophénone et de la diméthylamino-3 propylamine en présence d'oxychlorure de phosphore nécessite un temps de réaction de 40 h à la température de reflux du xylène pour obtenir une réaction complète. Quant à la diméthyl-2,2′ benzophénone, il n'a pas été possible d'obtenir dans les mêmes conditions l'imine correspondante.

### II. — Action des diphénylcétimines sur les diamines primaires tertiaires.

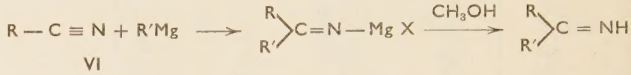
Comme pour la condensation des cétones et des amines, cette réaction appelée quelquefois « transimination » s'effectue en deux étapes et est catalysée par les acides (6, 10 et 11).



IV V

1° *Préparation des diphénylcétimines non substituées à l'azote.*

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse des imines (4), nous avons principalement utilisé la réaction des nitriles sur les organomagnésiens (5).



VI

Pour éviter la formation concomitante de cétone au cours de la décomposition du complexe, nous avons utilisé la technique de décomposition avec du méthanol anhydre préconisée par Pickard et Tolbert (12) qui conduit à d'excellents rendements en imine et évite la formation de cétone.

Nous avons toujours opéré avec un excès de réactif magnésien, le temps de réaction étant fonction de l'encombrement stérique du nitrile.

Dans le cas du diméthyl-2,6 benzonitrile, la réaction du bromure de phényl magnésium conduit à un mélange de diphénylcétimine **45** cherché et de 2,6-diméthylbenzonitrile de départ et ceci malgré l'excès de 50 % de réactif magnésien et un temps de réaction de 30 h dans l'éther au reflux. Quant à la réaction de ce même nitrile avec le trifluorométhyl-3 bromure de phényl magnésium, il est nécessaire d'opérer à la température de reflux du toluène pendant 72 h pour obtenir un rendement de l'ordre de 20 %.

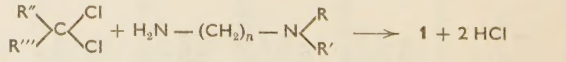
Les diphénylcétimines **40**, **41** et **42** qui possèdent un groupe amine primaire ont été obtenues de façon identique en utilisant 250 à 300 % d'excès de réactif magnésien, les hydrogènes de la fonction amine consommant deux équivalents de réactif magnésien.

Les différentes diphénylcétimines préparées sont répertoriées dans le tableau II. L'hydroxy-2 diphénylcétimine **57** a été préparée à partir de la benzophénone correspondante par barbotage d'ammoniac anhydre en milieu alcoolique suivant une technique récente (13).

2° *Réaction des diphénylcétimines non substituées à l'azote avec les diamines primaires tertiaires*
(Méthode B, tableau I).

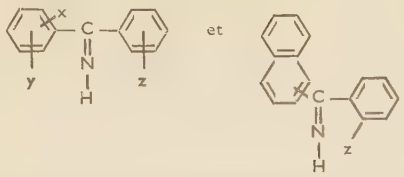
La réaction est effectuée en général par chauffage au reflux du chlorhydrate de la diphénylcétimine et de la diamine en éliminant l'ammoniac dégagé. Lorsque la diphénylcétimine est encombrée stériquement (composés **27** et **30**), la réaction doit être faite sous pression à température plus élevée.

### III. — Action des gem-dichlorodiphénylméthanes sur les diamines primaires tertiaires
(Méthode C, tableau I).



Cette synthèse a été assez peu utilisée pour la préparation des imines (8) car elle nécessite l'obtention de

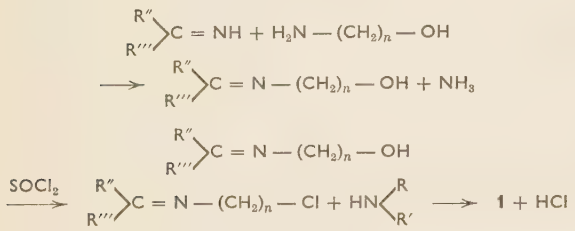
TABLEAU II




| Composé | x | y | z | RMgX / RC ≡ N | Temps de réaction en heures | Rdt % | PF° | UV EtOH $5.10^{-5}$ M max. nm (ε) | IR $cm^{-1}$ | Réf. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **39** Chlorhydrate | H | H | H | 1,1 | 4 | 65 | | | | (15) |
| **40** Base | 2 $NH_2$ | 5 Cl | H | 3,5 | 2 | 71 | 74 | 370 (3,8.$10^3$)<br>236 (2,0.$10^4$) | C = N 1 615<br>$NH_2$ 3 450<br>NH 3 270 | (11)<br>(9) |
| **22** Base | 2 $NH_2$ | 5 Cl | 2′ $CH_3$ | 3,5 | 2 | 58 | 76 | 362 (5,2.$10^3$)<br>266 (5,3.$10^3$)<br>230 (2,15.$10^4$) | C = N 1 605<br>$NH_2$ 3 460<br>NH 3 240 | |
| **42** Base | 2 $NH_2$ | H | 2′ $CH_3$ | 3,5 | 2 | 54 | 88 | 350 (5,3.$10^3$)<br>258 (6,1.$10^3$)<br>231 (1,6.$10^4$) | C = N 1 610<br>$NH_2$ 3 450<br>NH 3 250 | |
| **43** Chlorhydrate | 2 Cl | H | H | 1,5 | 4 | 90 | 220 (Déc.) | 278 (9,8.$10^3$)<br>255 (7,7.$10^3$) | C = N 1 645 | (16) |
| **44** Chlorhydrate | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 1,3 | 6 | 76 | 270 (Déc.) | 240 (9,5.$10^3$) | | (17) |
| **45** Base | 2 $CH_3$ | 6 $CH_3$ | H | 1,5 | 30 | 55 | 67 | 246 (1,2.$10^4$) | | (16) |
| **46** Chlorhydrate | 2 $C_6H_5$ | H | H | 1,5 | 5 | 60 | 200 (Déc.) | 242 (1,6.$10^4$) | C = N 1 650 | |
| **47** Chlorhydrate | 2 $CH_3$ | H | 2′ Cl | 1,5 | 7 | 66 | 200 (Déc.) | 278 (5,6.$10^3$) | C = N 1 645 | |
| **48** Chlorhydrate | 2 $CH_3$ | 5 Cl | H | 1,5 | 5 | 67 | 250 (Déc.) | 278 (1,0.$10^4$) | C = N 1 650 | |
| **49** Chlorhydrate | 2 $CH_3$ | 6 Cl | H | 1,5 | 12 | 76 | 220 (Déc.) | 279 (7,7.$10^3$)<br>250 (9,0.$10^3$) | C = N 1 650 | |
| **50** Chlorhydrate | 2 $CH_3$ | H | 2′ $C_6H_5$ | 1,5 | 7 | 70 | 185 (Déc.) | | C = N 1 640 | |
| **51** Chlorhydrate | 2 $CH_3$ | H | 3′ $CF_3$ | 1,5 | 4 | 55 | 180 (Déc.) | 245 (1,5.$10^4$) | C = N 1 645<br>$CF_3$ 1 340<br>1 160<br>1 140 | |
| **52** Chlorhydrate | 2 $CH_3$ | 6 $CH_3$ | 3′ $CF_3$ | 2 | 70 reflux toluène | 20 | 190 (Déc.) | 265 (7,4.$10^3$) | C = N 1 665<br>$CF_3$ 1 315<br>1 153<br>1 140 | |
| **53** Chlorhydrate | α-naphtyl | | H | 1,5 | 4 | 85 | 230 (Déc.) | 280 (1,3.$10^4$)<br>244 (1,1.$10^4$) | C = N 1 650 | (15) |
| **54** Chlorhydrate | α-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 1,5 | 4 | 90 | 230 (Déc.) | 284 (7,6.$10^3$)<br>225 (2,8.$10^4$) | C = N 1 645 | |
| **55** Chlorhydrate | β-naphtyl | | H | 1,5 | 4 | 72 | 260 (Déc.) | 250 (2,2.$10^4$)<br>225 (2,9.$10^4$) | C = N 1 655 | |
| **56** Chlorhydrate | β-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 1,5 | 4 | 70 | 200 (Déc.) | 316 (1,05.$10^4$)<br>252 (2,2.$10^4$)<br>268 (1,9.$10^4$)<br>221 (3,3.$10^4$) | C = N 1 650 | |

gem-dichlorodiphénylméthanes qui sont en général obtenus à partir des benzophénones et du pentachlorure de phosphore, ce qui limite la réaction aux benzophénones substituées par des groupements inertes vis-à-vis de ce réactif. Nous avons vérifié que cette technique était applicable à la synthèse des diphénylcétimines **1** en faisant réagir le gem-dichlorodiphénylméthane sur la diméthylamino-3 propylamine; on obtient facilement la diphénylcétimine **2**.

### IV. — Action des amines secondaires sur les N-ω-chloroalkyldiphénylcétimines. (Méthode D, tableau I).



Nous avons préparé les carbinols et les dérivés chlorés pour $n = 2$ et 3 et $R'' = R'''$ = *o*-toluyl; il est intéressant de mentionner que la double liaison $= C = N$ résiste parfaitement à l'action de $SOCl_2$ et les dérivés chlorés ont été obtenus avec de bons rendements. Nous avons ensuite fait réagir sur les dérivés chlorés une amine secondaire; la mobilité de l'halogène est assez faible et la réaction nécessite un chauffage prolongé à température assez élevée. Seul le composé **26** a été préparé suivant cette méthode.

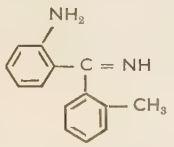
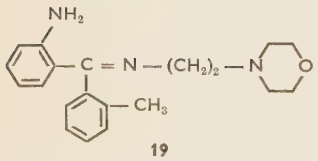
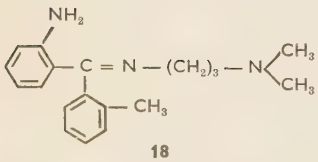
### V. — Préparation et étude des monochlorhydrates des diphénylcétimines 1.

Afin d'obtenir des composés hydrosolubles, nous avons préparé les monochlorhydrates des diphénylcétimines **1** par addition dans un solvant d'un équivalent d'acide chlorhydrique. Après élimination du solvant, on isole le monochlorhydrate que l'on purifie par recristallisations successives. L'analyse des monochlorhydrates correspond dans tous les cas à l'addition d'une molécule d'acide chlorhydrique. Les diphénylcétimines **1** possédant 2 fonctions basiques, il était nécessaire pour la suite de notre étude de déterminer laquelle de ces deux fonctions était protonée.

*A priori*, il doit y avoir une grande différence de basicité entre la fonction amine tertiaire et la fonction imine, la faible basicité de la fonction imine correspondant au changement d'hybridation de l'azote $sp^3$ en azote $sp^2$. L'obtention de monochlorhydrates bien définis indique déjà la grande différence de basicité entre les deux fonctions basiques et il était possible d'envisager que dans les monochlorhydrates obtenus, seule la fonction amine tertiaire était ionisée.

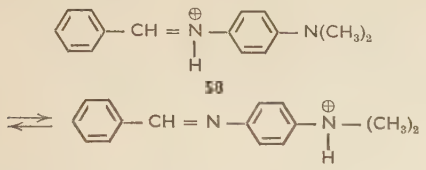
Nous avons pu confirmer cette hypothèse en étudiant l'absorption dans l'ultraviolet des composés **42**, **18** et **19** (tableau III) qui possèdent un groupement amine en *ortho* de la fonction imine. Pour le composé **42**, l'ionisation de la fonction imine s'accompagne d'un effet bathochrome avec apparition d'une absorption dans le visible à 425 nm. Pour les composés **18** et **19**, la base et le monochlorhydrate ont des absorptions dans l'ultraviolet identiques mais lorsque l'on ajoute un excès d'acide, on observe l'apparition d'une absorption dans la visible à 430-460 nm due à l'ionisation de la fonction imine. Ces résultats seront confirmés dans la deuxième partie de ce travail au cours de l'étude de la constante d'ionisation des N-aminoalkyldiphénylcétimines.

TABLEAU III

| Composés | | UV EtOH $5.10^{-5}$ M | | Aspect |
|---|---|---|---|---|
|  **42** | Base | $\lambda_{max}$ (nm) 231<br>258 (ép.)<br>350 | $\varepsilon = 1,6 .10^4$<br>$6,0 .10^3$<br>$3,5 .10^3$ | jaunâtre |
| | Chlorhydrate | $\lambda_{max}$ (nm) 235<br>284<br>350<br>425 (*) | $\varepsilon = 1,35.10^4$<br>$8,0 .10^3$<br>$2,0 .10^3$<br>$3,1 .10^3$ | rouge |
|  **19** | Base | $\lambda_{max}$ (nm) 230<br>260 (ép.)<br>349 | $\varepsilon = 2,0 .10^4$<br>$6,9 .10^3$<br>$4,9 .10^3$ | jaunâtre |
| | Mono-chlorhydrate | $\lambda_{max}$ (nm) 230<br>260 (ép.)<br>350 | $\varepsilon = 2,0 .10^4$<br>$6,3 .10^3$<br>$4,0 .10^3$ | jaunâtre |
| | Solution éthanolique de base + excès HCl | $\lambda_{max}$ (nm) 232<br>296<br>349<br>455 (*) | $\varepsilon = 1,65.10^4$<br>$7,6 .10^3$<br>$3,1 .10^3$<br>$9,6 .10^2$ | solution rouge orangée |
|  **18** | Mono chlorhydrate | $\lambda_{max}$ (nm) 228<br>260 (ép.)<br>348 | $\varepsilon = 2,1 .10^4$<br>$6,6 .10^3$<br>$5,4 .10^3$ | jaunâtre |
| | Solution éthanolique de monochlorhydrate + excès HCl | $\lambda_{max}$ (nm) 232<br>350<br>435 (*) | $\varepsilon = 1,65.10^4$<br>$3,5 .10^3$<br>$1,45.10^3$ | solution rouge orangée |

(*) Mesures effectuées au Beckmann DU, les autres mesures sont effectuées au Beckmann DB.

Un effet identique a été observé par Reeves et coll. (14) au cours de l'étude de la protonation des benzilidène anilines **58**. Ces auteurs attribuent cet effet bathochrome à la tautomérie :



**58**

**Remerciements.**

Nous remercions Monsieur le Professeur L. Denivelle pour l'intérêt et les suggestions apportés à ce travail.

## Partie expérimentale.

Tous les composés nouveaux ont fait l'objet d'analyses centésimales pour C, H, N, halogènes.

Les valeurs trouvées ne sont pas mentionnées, mais sont toujours en bon accord avec la théorie :

— les points de fusion instantanés ont été déterminés sur banc chauffant Koffler,

— les points d'ébullition donnés ne sont pas corrigés,

— les spectres infrarouges ont été établis sur appareil Perkin-Elmer type 257 par pastillage dans le KBr,

— les spectres ultraviolets ont été obtenus avec un spectrophotomètre Beckmann DB en solution dans l'éthanol.

### I. — *Obtention des benzophénones substituées.*

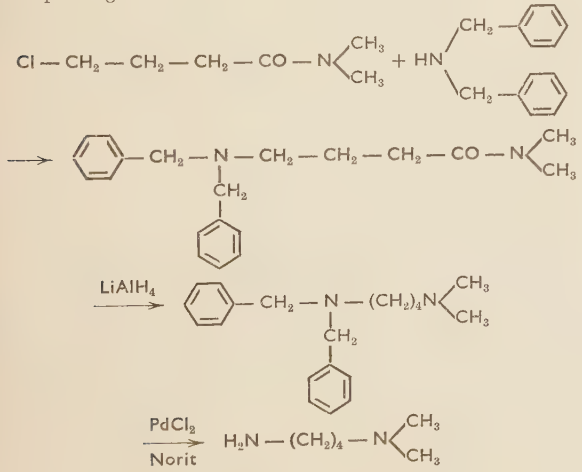
Les benzophénones que nous avons utilisées sont, soit achetées dans le commerce, soit préparées à partir des données de la littérature. Nous donnerons les références se rapportant à leurs préparations et éventuellement les modifications que nous avons apportées.

La benzophénone, la dihydroxy-2,4 benzophénone et l'amino-2 chloro-5 benzophénone sont des produits Fluka.

Les composés suivants ont été préparés d'après les références citées : hydroxy-2 et méthoxy-2 benzophénone (16) ; dihydroxy-2,2′ et diméthoxy-2,2′ benzophénone (18) ; méthyl-2 et diméthyl-2,2′ benzophénone (19). La méthyl-2 nitro-5 benzophénone a été préparée suivant (20) par Friedel-Crafts à partir du benzène et du chlorure de l'acide méthyl-2 nitro-5 benzoïque obtenu par hydrolyse du nitrile en amide puis en acide suivant (21).

### II. — *Diamines primaires tertiaires.*

Tous les composés utilisés sont des produits Fluka exception faite du N,N-diméthyl diamino-1,4 butane préparé suivant une technique originale :




224 g N,N-diméthyl chloro-4 butyramide (22), 298 g de dibenzylamine et 500 ml d'éthanol sont portés 4 h à reflux. Après élimination du solvant sous pression réduite et extraction en milieu alcalin, on obtient après distillation, 200 g de (N,N-dibenzylamino)-4 N′,N′-diméthyl butyramide $Eb_{1mm}$ = 137-140 °C (Rdt = 43 %).

Après réduction par 24,6 g de $LiAlH_4$ dans l'éther sulfurique anhydre, on obtient 160 g de N,N-dibenzyl N′,N′-diméthyl diamino-1,4 butane (Rdt = 84 %) $Eb_{10}^{-1}$ = 162-166 °C (dichlorhydrate, F = 224 °C) que l'on débenzyle sur du palladium en milieu éthanolique, on obtient finalement 30 g de N,N-diméthyl diamino-1,4 butane $Eb_{20mm}$ = 59-60 °C (rendement global par rapport au N,N-diméthyl chloro-4 butyramide : 17 %).

### III. — *Techniques générales de condensation des benzophénones avec les diamines* (méthode A).

On décrira la préparation de la N-(diméthylamino-3 propyl) diphénylcétimine **2** comme préparation type.

On porte à reflux un mélange de 9,1 g (0,05 mole) de benzophénone, 50 ml de xylène anhydre et 10,2 g (0,1 mole) de N,N-diméthyl diamino-1,3 propane et 0,05 ml d'oxychlorure de phosphore, l'eau décantée au cours de la réaction est éliminée au fur et à mesure dans un séparateur Dean Stark. On arrête la réaction au bout de 5 h lorsqu'il ne se décante plus d'eau. On élimine sous pression réduite le xylène et l'excès d'amine. On reprend la masse brute avec 100 ml d'éther sulfurique anhydre, on filtre l'insoluble et distille. On obtient 9,6 g de N-(diméthylamino-3 propyl) diphénylcétimine $Eb_{7\cdot10}^{-2}$ = 148-150 °C (Rdt = 73 %).

Les composés décrits dans le tableau I ont été préparés suivant cette technique en utilisant comme solvant un hydrocarbure aromatique choisi en fonction du point d'ébullition de la diamine utilisée et comme catalyseur, soit l'oxychlorure de phosphore, soit l'acide paratoluènesulfonique, soit l'acide chlorhydrique aqueux concentré.

Les composés hydroxylés ont été obtenus de façon identique sans addition de catalyseur acide.

### IV. — *Préparation des monochlorhydrates.*

Tous les monochlorhydrates ont été obtenus de façon identique, on décrira à titre d'exemple la préparation du monochlorhydrate de la N-(diméthylamino-3 propyl) hydroxy-2 diphénylcétimine.

On dissout 0,01 mole (2,82 g) de base du composé **3** dans 100 ml d'éthanol, on ajoute à cette solution 0,01 mole d'acide chlorhydrique titre 5 N. On évapore le solvant sous pression réduite, la masse vitreuse obtenue cristallise par trituration dans l'éther sulfurique anhydre. Après deux recristallisations dans l'acétone, on obtient 1,6 g de monochlorhydrate, F = 181-182 °C.

### V. — *Synthèse à partir des diphénylcétimines et des diamines primaires tertiaires.*

*Préparation des diphénylcétimines.*
*Obtention des benzonitriles.*

Le benzonitrile, le chloro-2, le méthyl-2 et le méthyl-2 chloro-6 benzonitrile ainsi que le β- et l'α-naphtonitrile sont des produits Fluka. Les autres benzonitriles ont été préparés suivant les données de la littérature auxquelles nous avons apporté quelques modifications :

— l'amino-2 benzonitrile (23),

— le méthylamino-2 benzonitrile a été préparé par déshydratation de l'amide correspondante (24). La méthylamino-2 benzamide a été obtenue suivant une technique originale : on refroidit dans un bain de glace une solution de 81,5 g d'anhydride isatoïque dans 350 ml de DMF anhydre. On ajoute par petites fractions 24 g d'hydrure de sodium à 50 % en dispersion dans une huile minérale. On introduit ensuite goutte à goutte 71 g d'iodure de méthyle. On porte 2 h à 90 °C et verse dans 800 ml d'ammoniaque concentrée, on dilue avec 1 l d'eau. On filtre le produit cristallisé que l'on lave et recristallise dans l'éthanol, Pds = 46 g, F = 162 °C [litt. (25) : F = 159-160°],

— amino-2 chloro-5 benzonitrile (26),

— diméthyl-2,6 benzonitrile (27),

— méthyl-2 chloro-5 benzonitrile préparé à partir de la méthyl-2 chloro-5 aniline suivant (28),

— phényl-2 benzonitrile (29).

*Condensation des nitriles avec les organomagnésiens.*

Toutes les diphénylcétimines du tableau II ont été préparées suivant la même technique.

La préparation de la méthyl-2 chloro-2′ diphénylcétimine **47** est donnée à titre d'exemple.

On prépare de façon habituelle le méthyl-2 bromure de phényl magnésium à partir de 8,4 g de magnésium et 51,3 g de bromo-2 toluène dans 300 ml d'éther sulfurique anhydre. Après dissolution du magnésium, on porte 1/2 h au reflux, on refroidit et ajoute goutte à goutte une solution de 27,5 g de chloro-2 benzonitrile dans 150 ml d'éther sulfurique anhydre; on porte 6 h au reflux, on refroidit dans un bain de glace et décompose prudemment avec 50 ml de méthanol anhydre. On filtre l'insoluble et évapore la solution éthérée. On reprend 2 fois avec 200 ml d'éther sulfurique anhydre en éliminant l'insoluble. Dans la solution éthérée, on précipite le chlorhydrate de la méthyl-2 chloro-2′ diphénylcétimine par addition d'éther chlorhydrique à 10 % Pds=35 g (Rdt=66 %). On recristallise un échantillon 2 fois dans l'éthanol, F = 200 °C (Dec.).

L'hydroxy-2 diphénylcétimine base a été préparé suivant une technique récente (13).

F = 100 °C, Rdt quantitatif.

*UV* (EtOH $5.10^{-5}$ M) : $\lambda_{max}$ (ε) = 412 ($5{,}7.10^3$), 322 ($1{,}8.10^3$), 279 ($7{,}9.10^3$), 223 ($1{,}35.10^4$).

*IR:* C = N = 1 610 $cm^{-1}$.

*Condensation des diphénylcétimines avec les diamines.*

Méthode B.

En général, la réaction est effectuée au reflux de la diamine par chauffage du chlorhydrate de la diphénylcétimine (ou de la base et d'un équivalent d'acide chlorhydrique) avec la diamine primaire tertiaire. Les composés préparés par cette technique et les conditions expérimentales sont donnés dans le tableau I.

A titre d'exemple, nous décrirons la préparation de la N-(diméthylamino-3 propyl) α-naphtyl phényl cétimine **35**.

On chauffe 4 h au reflux un mélange de 15 g de chlorhydrate d'α-naphtyl phényl cétimine **53** et de 30 ml de N,N-diméthyl diamino-1,3 propane. L'excès d'amine est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris plusieurs fois avec 100 ml d'éther sulfurique anhydre pour éliminer le chlorhydrate de la N,N-diméthyl diamino-1,3 propane. Après élimination du solvant, on rectifie le composé brut, Pds = 15 g, Rdt = 85 %, $Eb_{10^{-1}}$ = 180-185 °C.

VI. — *Synthèse de la N-(diméthylamino-3 propyl) diphénylcétimine à partir du gem-dichloro diphényl méthane et du N,N-diméthyl diamino-1,3 propane.*

(Méthode C).

On porte 2 h au reflux un mélange de 14 g de gem-dichlorodiphényl méthane [préparé suivant (30)] et de 10 ml de N,N-diméthyl diamino-1,3 propane. On reprend avec 100 ml d'éther sulfurique anhydre, filtre l'insoluble et distille, on obtient 10 g de N-(diméthylamino-3 propyl) diphénylcétimine **2** que l'on caractérise par son monochlorhydrate F = 117° identique à celui obtenu par condensation de la benzophénone avec la N,N-diméthyl diamino-1,3 propane.

VII. — *Synthèse à partir des ω-chloro alkyl diphénylcétimines et des amines secondaires.*

*a) Préparation des N-(hydroxy-2 éthyl et hydroxy-3 propyl) diméthyl-2,2′ diphénylcétimines.*

On porte 2 h à reflux un mélange de 6 g de chlorhydrate de diméthyl-2,2′ diphénylcétimine et 6 ml de monoéthanolamine. On reprend avec 100 ml d'eau, extrait rapidement avec de l'éther sulfurique, lave, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On obtient 4,3 g (Rdt = 71 %) de produit brut que l'on recristallise dans l'éther isopropylique F = 87-88 °C.

N-(hydroxy-2 éthyl) diméthyl-2,2′ diphénylcétimine.

F = 87-88 °C.

*UV:* $\lambda_{max}$ = 244 nm, ε = $9{,}6.10^3$.

*IR:* C = N = 1 630 $cm^{-1}$, OH = 3 320 $cm^{-1}$.

N-(hydroxy-3 propyl) diméthyl-2,2′ diphénylcétimine.

F = 51 °C (cristallisé avec 1 mole $H_2O$).

*UV:* $\lambda_{max}$ = 242 nm, ε = $10.10^4$.

*IR:* C = N = 1 640 $cm^{-1}$ $1{,}0.10^4$.

*b) Préparation des N-(chloro-2 éthyl et chloro-3 propyl) diméthyl-2,2′ diphénylcétimines.*

Ces composés ont été obtenus à partir des dérivés hydroxylés correspondants suivant (33).

N-(chloro-2 éthyl) diméthyl-2,2′ diphénylcétimine.

F = 145 °C (chlorhydrate).

*UV:* $\lambda_{max}$ = 284 nm, ε = $5{,}5.10^3$; $\lambda_{max}$ = 246 nm, ε = $7{,}7.10^3$.

*IR:* C = N = 1 640 $cm^{-1}$.

N-(chloro-3 propyl) diméthyl-2,2′ diphénylcétimine :

F = 137-139 °C (chlorhydrate).

*UV:* $\lambda_{max}$ = 284 nm, ε = $7{,}3.10^3$; $\lambda_{max}$ = 245 nm, ε = $6{,}7.10^3$.

*IR:* C = N = 1 635 $cm^{-1}$.

*Réaction des N-chloro alkyl diphénylcétimines avec les amines secondaires.*

(Méthode D).

On chauffe 8 h à 180-200 °C dans un autoclave un mélange de 3,22 g de chlorhydrate de N-(chloro-3 propyl) diméthyl-2,2′ diphénylcétimine, 1 g de morpholine et 20 ml de triéthylamine. On évapore sous pression réduite, reprend avec de l'eau, extrait avec de l'éther sulfurique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et élimine le solvant. On obtient 2,84 g d'huile que l'on caractérise en préparant le monochlorhydrate F = 186 °C identique au composé **26** préparé à partir de la diméthyl-2,2′ diphénylcétimine et du N,N-diméthyl diamino-1,3 propane.

## Bibliographie.


(1) H. H. Freedman, Dow Chemical Co, U.S. Patent 136817, *CA*, **61**, 4274*b*.

(2) I. A. Richman, Robins A. H. Co, Brit. Patent 1180337, *CA*, **73**, 132757.

(3) S. C. Bell, G. L. Conklin et S. J. Childress, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 2368.

(4) R. W. Layer, *The Chemistry of imines*, *Chem. Rev.*, 1963, **63**, 489.

(5) G. Moureau et G. Mignonac, *C.R. Acad. Sci.*, 1913, **156**, 80.

(6) U. E. Maury, U.S. Patent 2513996, *CA*, **41**, 5892.

(7) G. Reddelien, *Ber.*, 1920, **53**B, 355.

(8) D. Y. Curtin, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 3474.

(9) Hoffmann La Roche, Brit. Patent 1158310, *CA*, **71**, 81445.

(10) W. P. Jencks, *Progress in Physical Chemistry*, Interscience Publish, 1964, p. 63 à 128.

(11) J. Schmitt, M. Suquet, J. Boitard, P. Comoy, J.-P. Meingnan, G. G. Allet, T. Clim, C. Perrin et J. Le Meur, *Ind. Chim. belge*, 1967, **32**, n° spécial, 184.

(12) P. L. Pickard et T. L. Tolbert, 1961, **26**, 4886.

(13) G. N. Walker et R. G. Smith, *J. org. Chem.*, 1971, **36**, 305.

(14) R. L. Reeves et W. F. Smith, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 724.

(15) P. L. Pickard et T. L. Tolbert, *Org. Synt.*, 1964, **44**, 51.

(16) J. B. Culbertson, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4823.

(17) P. L. Pickard, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 5017.

(18) F. G. Baddar, L. S. El Assal et U. B. Baghos, *J. chem. Soc.*, 1955, p. 1714.

(19) G. Ad. Holmberg, *Acta Acad. Aboensis Math. et Phys.*, 1948, **16**, 138; *CA*, **45**, 560*a*.

(20) L. Chardonnens et J. Venetz, *Helv. chim. Acta*, 1939, **22**, 822.

(21) *Methoden der organischen chemie Houben Weyl*, **8**, 432.

(22) J. Falbe, R. Paatz et F. Korte, *Ber.*, 1964, **97** (9), 2544.

(23) G. Jacini, *Gazz. chim. ital.*, 1947, **77**, 295-308.

(24) E. C. Taylor et F. V. Ravindranathan, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 2622.

(25) R. P. Stalger et E. B. Miller, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1214.

(26) K. W. Breukink, L. H. Krol, P. E. Verkade et B. M. Wepster, *Rec. Trav. Chim.*, 1957, **76**, 140.

(27) M. Häring, *Helv. chim. Acta*, 1960, pp. 401-113.

(28) *Org. Synth.*, Col. Vol. 1, 2e édition, 514, Wiley et Sons.

(29) S. Goldschmidt et W. L. C. Veer, *Rec. Trav. Chim.*, 1948, **67**, 489.

(30) J.-C. Cognacq et W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2183.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France.*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 3e trimestre 1972.
Masson et Cie éditeurs Paris.

*Imprimé en France.*

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1972 n° 9 p. 3385

# N° 531. — Contribution à l'étude des N-aminoalkyldiphénylcétimines. II. — Constantes d'ionisation et vitesses d'hydrolyse,

par Daniel Bouzard*, Abraham Weber* et Philippe Le Henaff**.

(*Laboratoire de recherches des Laboratoires Allard, 31, rue du Port, 94-Nogent-sur-Marne.
**Laboratoire de chimie textile et tinctoriale,
Conservatoire National des Arts et Métiers, 292, rue Saint-Martin, Paris, 3e.)

(*Manuscrit reçu le* 10.12.71.)

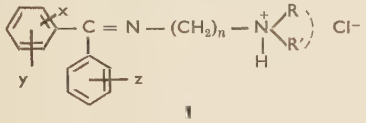
La mesure de la constante d'ionisation de la fonction imine (p$Ki$) des N-aminoalkyldiphénylcétimines **1** a été effectuée par potentiométrie. Une relation empirique $pKn = pK_{n\infty} - \frac{C}{n}$ reliant le p$Ki$ et la longueur de la chaîne alkyle a été établie. L'étude potentiométrique des vitesses d'hydrolyse des N-aminoalkyldiphénylcétimines **1** montre que la réaction d'hydrolyse du premier ordre est indépendante du pH dans le domaine considéré.

Une relation empirique entre la vitesse d'hydrolyse et la longueur de la chaîne alkyle a été établie.

$$\log_{10} k_{2n} = \log_{10} k_{2n\infty} - \frac{A}{n}$$

L'influence de l'isomérie *syn*-anti sur le p$Ki$ et la vitesse d'hydrolyse est discutée dans le cas particulier de la N(morpholino-3 propyl) amino-2 chloro-5 diphénylcétimine.

Nous avons synthétisé précédemment (1) une série de N-aminoalkyldiphénylcétimines et montré que les monochlorhydrates préparés à partir de ces composés correspondaient à la formule **1**



**1**

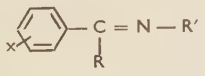
Nous nous proposons, dans cette seconde partie, d'étudier les constantes d'ionisation et les vitesses d'hydrolyse de ces composés.

## I. — Étude des constantes d'ionisation des N-aminoalkyldiphénylcétimines.

Les mesures antérieures du pK des bases de Schiff et des diphénylcétimines ont été effectuées dans la quasi-totalité des cas par spectrophotométrie (2 et 3).

Récemment, Taillades et coll. (4) ont déterminé par potentiométrie, le pK de quelques diphénylcétimines très hydrolysables par une technique de mélange rapide des réactifs en continu.

Les pK de la fonction imine mesurés par ces divers auteurs (2, 3, 4 et 5) pour les composés **2**



**2**

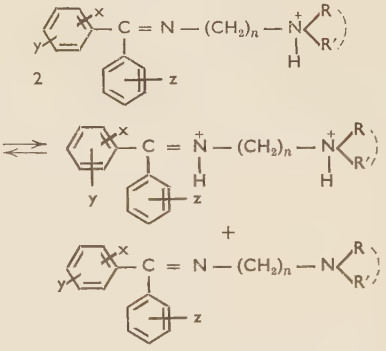
x = H, hal, alkyl, alkoxy
R = H, alkyl, phényl
R′ = H, alkyl

sont compris entre 5,5 et 8 suivant les substituants $x$, R et R′. A titre comparatif, le pK des alkylamines aliphatiques est voisin de 11. Cette différence de basicité de l'ordre de 3 à 5 unités pH se retrouve également entre les semi-carbazones des aldéhydes aromatiques et la semi-carbazide elle-même (6).

La mesure spectrophotométrique des pK est en général peu précise et lente. Nous avons préféré utiliser la méthode potentiométrique en déterminant la courbe de neutralisation de la fonction imine (7), les monochlorhydrates **1** étant solubles dans l'eau.

Les composés sont suffisamment stables à température ambiante pour que cette méthode s'avère plus rapide et plus précise. Le degré d'hydrolyse pendant la mesure ne dépasse sans doute pas 2 à 3 % exception faite des composés **3** et **23**, composés pour lesquels la valeur du p$Ki$ est approximative.

Les monochlorhydrates **1** peuvent être considérés comme des ampholytes :



Le pH d'une solution aqueuse d'un ampholyte est indépendant de la concentration et la relation I

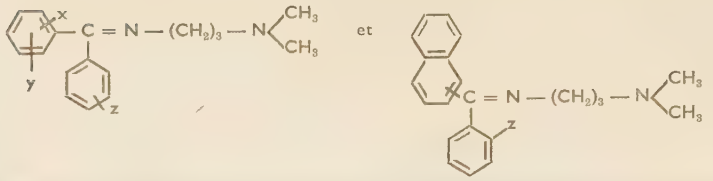
$$pH = 1/2\,(pKi + pKa) \qquad (I)$$

p$Ki$ = pK de la fonction imine,
p$Ka$ = pK de la fonction amine tertiaire

permet de déterminer *approximativement* les p$Ka$ de la fonction amine tertiaire à partir du p$Ki$ et du pH de la solution aqueuse de monochlorhydrate. La mesure directe du p$Ka$ en solution aqueuse est impossible par suite de la précipitation immédiate de la base. Les valeurs des p$Ki$ mesurés et des p$Ka$ calculés sont données dans le tableau I.

TABLEAU I

pK*i* et pK*a* de à 25 °C.



| Composé | *x* | *y* | *z* | pK*i* ± 0,03 | pK*a* approximatif |
|---|---|---|---|---|---|
| **3** | H | H | H | 5,2 ± 0,2 | 9,4 |
| **4** | 2 Cl | H | H | 3,46 | 9,0 |
| **5** | 2 OH | H | H | 3,31 | 9,3 |
| **6** | 2 $OCH_3$ | H | H | 4,62 | 9,0 |
| **7** | 2 $CH_3$ | H | H | 4,29 | 9,0 |
| **8** | 2 $C_6H_5$ | H | H | 4,43 | 9,2 |
| **9** | 2 OH | H | 2′ OH | 3,41 | 8,0 |
| **10** | 2 $OCH_3$ | H | 2′ $OCH_3$ | 5,89 | 9,2 |
| **11** | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 4,30 | 8,7 |
| **12** | 2 $CH_3$ | 6 $CH_3$ | H | 3,83 | 8,7 |
| **13** | 2 $CH_3$ | H | 2′ Cl | 3,37 | 8,95 |
| **14** | 2 $CH_3$ | 5 Cl | H | 3,87 | 8,8 |
| **15** | 2 $CH_3$ | 6 Cl | H | 3,26 | 8,8 |
| **16** | 2 $CH_3$ | 5 $NO_2$ | H | 3,14 | 8,8 |
| **17** | 2 $CH_3$ | H | 3′ $CF_3$ | 3,38 | 7,9 |
| **18** | 2 $CH_3$ | H | 2′ $C_6H_5$ | 4,67 | 9,25 |
| **19** | 2 $CH_3$ | H | 2′ $NH_2$ | 3,82 | 9,0 |
| **20** | 2 $CH_3$ | H | 2′ $NHCOCH_3$ | 3,95 | 8,8 |
| **21** | α-naphtyl | | H | 4,16 | 9,0 |
| **22** | α-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 4,14 | 8,8 |
| **23** | β-naphtyl | | H | 5,1 ± 0,2 | 9,2 |
| **24** | β-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 4,54 | 8,9 |

La différence de basicité entre les deux fonctions basiques est de l'ordre de 4 à 5 unités pH; cette différence importante de basicité pouvait déjà être déduite du fait de l'isolement de sels monobasiques stables. Cordes (3) ayant appliqué la relation de Hammett aux constantes d'ionisation des composés **2**, il nous a paru intéressant de vérifier si cette relation était applicable aux composés **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **14**, **16**, **17**, **23** et **24** (fig. 1). La valeur de $\rho = -2$ obtenue à partir des pK*i* est identique à celle observée par Cordes et indique un effet prononcé de la polarité des substituants du noyau benzénique sur le pK*i* de l'imine. Les déviations à cette corrélation observées

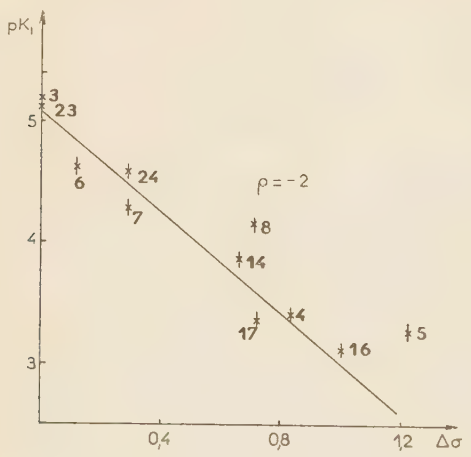
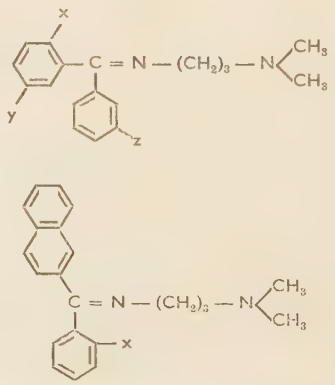



Fig. 1. — pK*i* = ρΔσ.

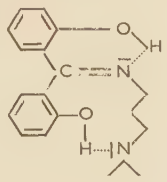
et



| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **3** | $x = y = z = H$ | | | |
| **7** | $x = CH_3$ | $y = z$ H | | $\sigma = 0{,}29$ (8) |
| **14** | $x = CH_3$ | $y = Cl$ | $z = H$ | $\Delta\sigma = (0{,}29 + 0{,}37)$ (9) |
| **16** | $x = CH_3$ | $y = NO_2$ | $z = H$ | $\Delta\sigma = (0{,}29 + 0{,}71)$ (9) |
| **17** | $x = CH_3$ | $y = H$ | $z = CF_3$ | $\Delta\sigma = (0{,}29 + 0{,}43)$ (9) |
| **4** | $x = Cl$ | $y = H$ | $z = H$ | $\sigma = 0{,}83$ (17) |
| **5** | $x = OH$ | $y = H$ | $z = H$ | $\sigma = 1{,}22$ (8) |
| **6** | $x = OCH_3$ | $y = H$ | $z = H$ | $\sigma = 0{,}12$ (8) |
| **8** | $x = C_6H_5$ | $y = H$ | $z = H$ | $\sigma = 0{,}71$ (8) |
| **23** | β-naphtyl | $x = H$ | | |
| **24** | β-naphtyl | $x = CH_3$ | | $\sigma = 0{,}29$. |

pour les composés **5** et **8** peuvent être dues à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire pour le composé **5** *ortho*-hydroxylé et pour le composé **8** *ortho*-phénylé à un empêchement stérique du même type que pour le reste *t*-butyl qui est souvent omis dans les corrélations des effets des substituants *ortho* (18).

Lorsque l'on examine le tableau I, on observe que l'introduction d'un substituant en 2′ ne provoque que de faibles variations sur le p*Ki* lorsque la position 2 est déjà substituée. Pour le composé **5** *ortho*-hydroxylé, la liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'hydroxyle et le doublet de l'azote iminique « bloque » la configuration stéréochimique de la molécule qui a de fortes chances d'exister sous la forme anti



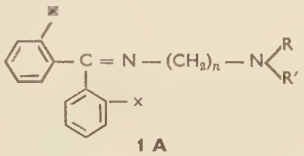
Si l'on introduit un second hydroxyle en 2′, l'influence sur le p*Ki* va être faible, le doublet de l'azote iminique étant déjà engagé dans une liaison intramoléculaire, mais une autre liaison hydrogène pourra se former avec l'azote tertiaire terminal, ce qui semble être confirmé par le fait que le p*Ka* du composé **9** est beaucoup plus bas que celui du composé **5** mono-hydroxy.

Pour les autres composés, il semble plus difficile et plus délicat d'expliquer la non-additivité des substituants en 2-2′. Néanmoins, on peut formuler une hypothèse en se basant sur le fait que les dérivés monosubstitués existeraient sous la forme préférentielle anti par rapport au substituant, le doublet libre de l'azote iminique se trouvant influencé stériquement par le substituant en *ortho*. Dans ces conditions, l'introduction d'un deuxième substituant en *ortho′* (à condition qu'il n'y ait pas d'interaction moléculaire possible) ne devrait pas influencer fortement le p*Ki* par effet stérique, seuls les effets inductifs et de résonance agiront sur le p*Ki*.

A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons citer le fait que le dérivé monométhoxy **6** a un p*Ki* plus faible que le composé non substitué mais par contre, le dérivé diméthoxy **10** a un p*Ki* plus élevé, l'introduction du second méthoxy doué d'effets électriques très puissants ne semble pas amener d'effets stériques supplémentaires.

### 1° *Étude du pKi en fonction de la longueur de la chaîne alkyle et de l'amine tertiaire.*

A partir des composés **1**A, nous avons étudié l'influence de l'amine tertiaire et de la longueur de la chaîne alkyle sur le p*Ki* (tableau II).



**1 A**

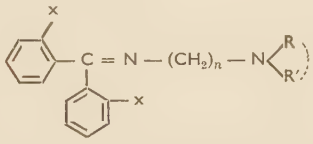
x = OH, $CH_3$, $OCH_3$
n = 2, 3, 4

R, R′ = $CH_3$, $C_2H_5$, —N O

On observe en premier lieu que le p*Ki* est sensiblement indépendant de la substitution de l'atome d'azote tertiaire terminal. Par contre, il apparaît que le p*Ki* est influencé par la longueur de la chaîne alkyle et nous avons appliqué à notre cas la relation linéaire empirique de Mac Innes (équation II) déjà utilisée pour les acides aminés et les acides aminoalkyl sulfoniques par Blan-

TABLEAU II

p*Ki* *en fonction de n et de* R, R′ *pour*



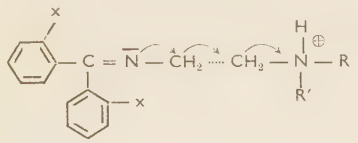
| Composés | *x* et *x′* | *n* | R et R′ | p*Ki* ± 0,03 (1) | p*Ka* approximatif |
|---|---|---|---|---|---|
| **25** | OH | 2 | $CH_3$ | 2,49 | 7,9 |
| **26** | OH | 2 | $C_2H_5$ | 2,55 | 7,9 |
| **27** | OH | 2 | N O | 2,32 | 6,1 |
| **28** | OH | —CH(CH$_3$)—CH$_2$— | $CH_3$ | 2,0 ± 0,1 | 8,0 |
| **9** | OH | 3 | $CH_3$ | 3,41 | 8,0 |
| **29** | OH | 4 | $CH_3$ | 3,73 | 8,1 |
| **30** | $CH_3$ | 2 | $CH_3$ | 2,82 | 8,5 |
| **31** | $CH_3$ | 2 | $C_2H_5$ | 2,80 | 8,8 |
| **11** | $CH_3$ | 3 | $CH_3$ | 4,30 | 8,7 |
| **32** | $CH_3$ | 3 | N O | 4,35 | 6,8 |
| **33** | $CH_3$ | 4 | $CH_3$ | 5,18 | 8,8 |
| **34** | $OCH_3$ | 2 | $CH_3$ | 4,38 | 8,7 |
| **10** | $OCH_3$ | 3 | $CH_3$ | 5,89 | 9,2 |
| **35** | $OCH_3$ | 4 | $CH_3$ | 6,63 | 9,4 |

(1) Pour les composés **9** et **25** à **29**, la mesure est effectuée en solution $10^{-2}$ M; pour les autres composés les mesures ont été effectuées en solution $5.10^{-3}$ M.

CHARD et RUMPF (10 et 11) :

$$pKn = pKn\,\infty - \frac{C}{n}. \qquad (II)$$

Dans la relation II, $n$ représente le nombre d'atomes de carbone entre les 2 fonctions basiques, $pKn$ est le pK pour cette valeur $n$, $pKn\infty$ le pK limite lorsque $n$ tend vers l'infini et on peut admettre que le coefficient C caractérise l'effet inductif attracteur d'électrons (— I) de la fonction amine tertiaire protonée transmis par l'intermédiaire des $CH_2$ à la fonction imine :



Cet effet — I délocalise partiellement le doublet de l'azote iminique, ce qui entraîne une diminution de la basicité de la fonction imine. On remarque par ailleurs que la substitution en $\alpha$ de la fonction imine d'un atome d'hydrogène par un $CH_3$ diminue encore la basicité de l'imine par suite de l'encombrement stérique (composés **25** et **28**). Il en est de même pour les diamines aliphatiques : le $pK_2$ du diamino-1,2 propane est inférieur au $pK_2$ de l'éthylènediamine (12).

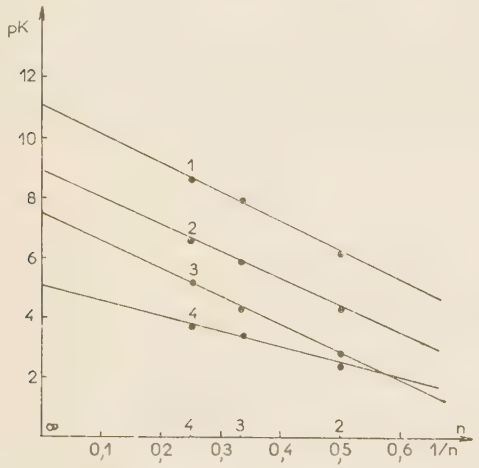
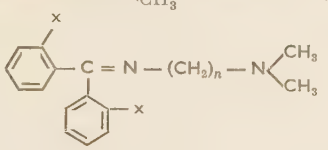



Fig. 2. — $pKi$ en fonction de la longueur de la chaîne alkyle.

1 $H_2N-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ $\quad pK_2 = -\frac{9,7}{n} + 11,1$



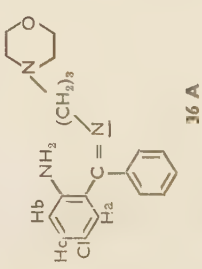
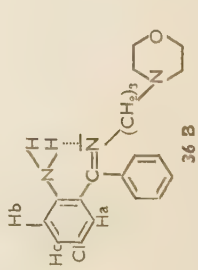
2 $x = OCH_3$ (**10**, **34**, **35**) $\quad pKi = -\frac{9,1}{n} + 8,9$

3 $x = CH_3$ (**11**, **30**, **33**) $\quad pKi = -\frac{9,4}{n} + 7,45$

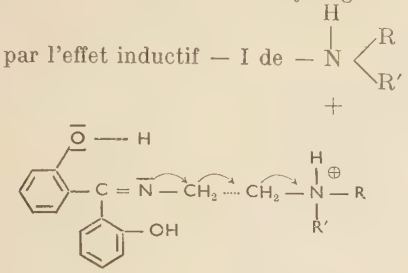
4 $x = OH$ (**9**, **25**, **29**) $\quad pKi = -\frac{5,1}{n} + 5,05.$

Le coefficient C (fig. 2) a des valeurs voisines pour la série des diamines $H_2N-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ et pour les

TABLEAU III

| Composé | | PF | UV EtOH $5.10^{-5}$ M $\lambda_{max}$ nm ($\varepsilon$) | IR $cm^{-1}$ | RMN ppm | pKi | Rf $C_6H_5/CH_3OH$ 9/1 | $k_{exp}$, $mn^{-1}$ $t = 35°$ | $k_2$ $M^{-1}\,mn^{-1}$ $t = 35°$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|  **16 A** | Base | 125-126 | 248 ($2,2.10^4$) | $NH_2$ 3 225, 3 325, 3 400 | | | 0,37 | | |
| | | | 310 ($1,8.10^3$) | C = N 1 645 | | | | | |
| | Mono-chlorhydrate | 165-169 (Déc.) | 248 ($2,2.10^4$) | $NH_2$ 3 210, 3 310, 3 390 | *Ha* 6,92-6,95 *Hb* 6,88-6,99 *Hc* 7,14 à 7,28 | 3,73 ± 0,05 | | $9,0.10^{-3}$ | $1,68.10^6$ |
|  **16 B** | Base | 94 | 229 ($2,3.10^4$) | $NH_2$ 3 180, 3 400 | | | 0,56 | | |
| | | | 370 ($4,5.10^3$) | C = N 1 610 | | | | | |
| | Mono-chlorhydrate | 190-196 (Déc.) | 232 ($2,2.10^4$) | $NH_2$ 3 260, 3 375 | *Ha* 6,55-6,58 *Hb* 6,83-7,00 *Hc* 7,08 à 7,15 | 3,2 ± 0,1 | | $4,6.10^{-3}$ | $2,9.10^8$ |
| | | | 369 ($4,0.10^3$) | | | | | | |

séries des imines diméthyl et diméthoxy (composés **30**, **11**, **33** et **34**, **10**, **35**). Pour la série des imines dihydroxy (composés **25**, **9**, **29**), la valeur de C beaucoup plus faible indique un effet inductif moins prononcé dû sans doute à une liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'hydroxyle et l'azote iminique. Le doublet de l'azote iminique partiellement neutralisé par la liaison hydrogène sera moins délocalisé par l'effet inductif — I de



*2° Influence de la configuration stéréochimique des diphénylcétimines* **1** *sur le pKi.*

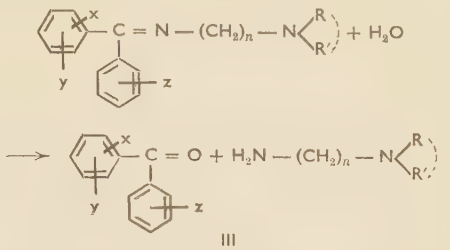
Dans les diphénylcétimines **1**, le groupement > C = N — permet d'envisager la possibilité d'une isomérie syn et anti. Alors que de très nombreux travaux ont été effectués sur l'isomérie des oximes et des semi-carbazones, ce n'est que récemment que l'on a pu isoler des isomères géométriques bien définis des diphénylcétimines (13, 14, 15 et 16). N'ayant pu, parmi les composés nouveaux que nous avons synthétisés (1), isoler des isomères géométriques, nous avons repris les travaux de Bell et coll. (13). A partir des composés **36**A et **36**B, nous avons préparé les monochlorhydrates correspondants afin d'étudier leurs propriétés physicochimiques et de préciser sans ambiguïté la structure de chaque isomère (tableau III). Bell et coll. s'étaient basés sur l'étude du spectre ultraviolet des composés **36**A et **36**B pour déterminer la structure des isomères par comparaison avec des composés voisins. La mesure des p*Ki* et des R*f* en chromatographie sur couche mince a permis de confirmer les résultats. Le composé **36**A a un p*Ki* plus élevé d'environ 0,5 unité pH que le composé **36**B. Cette différence est due à la présence d'une liaison hydrogène pour l'isomère B entre le doublet de l'azote iminique et un hydrogène de la fonction amine primaire. La valeur du R*f* plus faible pour le composé A est en accord avec la polarité moindre de l'isomère B.

Dans le cas particulier que nous venons d'examiner, la différence de structure entre les deux isomères entraîne, par suite de la formation pour l'un d'eux, d'une liaison hydrogène, une différence entre les propriétés physicochimiques. Par le fait que nous n'avons pas pu isoler d'autres isomères, il ne nous est pas possible de généraliser. En effet, les diphénylcétimines **1** que nous avons préparées pouvaient se présenter, soit sous forme d'un mélange d'isomères, en équilibre à la température ambiante, soit sous forme d'un seul isomère; dans aucun cas nous n'avons pu mettre en évidence la présence de deux isomères, ce qui semble indiquer la formation préférentielle d'un seul d'entre eux. Nous n'avons pas tenté la détermination de la configuration absolue des produits isolés. Les composés **25** à **35** à partir desquels nous avons étudié l'influence sur le p*Ki* de la longueur de la chaîne alkyle et de l'amine tertiaire, sont disubstitués par des radicaux identiques; de ce fait, ces composés possédant un plan de symétrie, aucune isomérie géométrique n'est possible et les résultats obtenus sont sans ambiguïté.

## II. — Étude de la vitesse d'hydrolyse des N-aminoalkyldiphénylcétimines.

Les études précédentes (2, 3 et 5) sur l'hydrolyse des bases de Schiff et des imines ont été réalisées par spectrophotométrie ultraviolette ou par gravimétrie de la cétone obtenue au cours de l'hydrolyse.

Lorsque l'on examine la réaction globale d'hydrolyse des diphénylcétimines **1** (équation III)

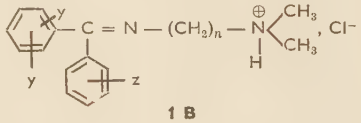


III

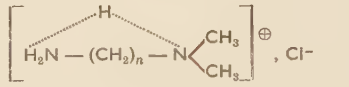
la libération d'une fonction amine primaire doit permettre de suivre par pH-métrie l'avancement de la réaction. Cette méthode plus rapide que la spectrophotométrie est également moins restrictive : en effet, une partie de nos composés n'aurait pu être étudiée du fait du peu de différence d'absorption dans le visible ou l'ultraviolet entre les monochlorhydrates et les cétones correspondantes. Pour les diphénylcétimines non N-aminoalkylées, la méthode pH-métrique n'est pas utilisable car la solubilisation en milieu aqueux nécessite la protonation de la fonction imine; dans ces conditions, l'hydrolyse donne naissance soit à du chlorure d'ammonium, soit à un chlorhydrate d'amine. Lorsque la protonation de l'imine est complète, la variation de pH est faible et ne permet pas une détermination quantitative de la vitesse d'hydrolyse. Par contre, pour les monochlorhydrates **1**, solubles en milieu aqueux sans protonation de la fonction imine, l'hydrolyse s'accompagne de la formation d'une diamine primaire tertiaire. Le $pK_2$ de cette diamine étant beaucoup plus élevé que le p*Ki* de l'imine, le pH au cours de l'hydrolyse va avoir tendance à monter. La mesure en fonction du temps de la quantité d'acide ajouté pour maintenir le pH constant permettra de doser l'amine libérée et par suite la fraction d'imine hydrolysée.

Dans un but de simplification, nous avons limité l'étude des vitesses d'hydrolyse aux composés **1**B.

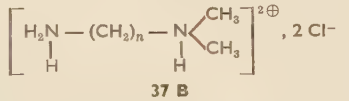
Au cours de l'hydrolyse, les espèces suivantes sont susceptibles d'avoir une influence sur le pH :



**1 B**



**37 A**



**37 B**

Le pH initial au temps 0 est donné par la relation I. $\Delta(pKa - pKi)$ étant de l'ordre de 4 à 5 unités pH, il n'y a qu'une très faible proportion ($\leqslant 1$ %) d'amine qui n'est pas protonée et d'imine protonée. Au cours de l'hydrolyse, le pH initial est maintenu constant par addition d'acide, mais si le pH est assez proche du $pK_2$ de la diamine **37**, une fraction de cette diamine restera sous forme **37**A et ne sera pas dosée. Ceci nous a amené à mesurer en fonction de la température, les $pK_2$ des différentes diamines **37** ($n$ = 2,3 et 4) que nous rencontrerons

au cours de l'étude des vitesses d'hydrolyse (*). La figure 3 représente $pK_2$ en fonction de 1/T.

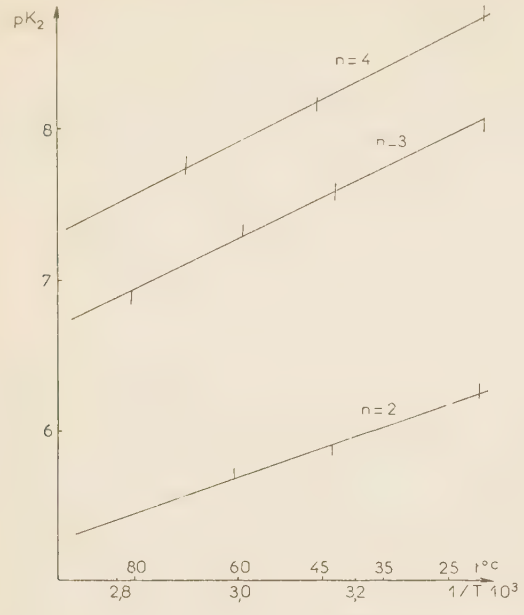



Fig. 3. — $pK_2$ de $H_2N-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ en fonction de 1/T (conc. $= 10^{-3}$ M).
Pour $t = 25$ °C $n = 2$, $pK_2 = 6,2$
$n = 3$, $pK_2 = 7,95$
$n = 4$, $pK_2 = 8,6$.

La différence ($pK_2$ — pH init.) nous a permis de calculer la fraction de la diamine effectivement dosée au pH initial et de corriger les résultats bruts. Un exemple de calcul est donné à titre indicatif pour le composé **3** (fig. 4 et tableau IV).

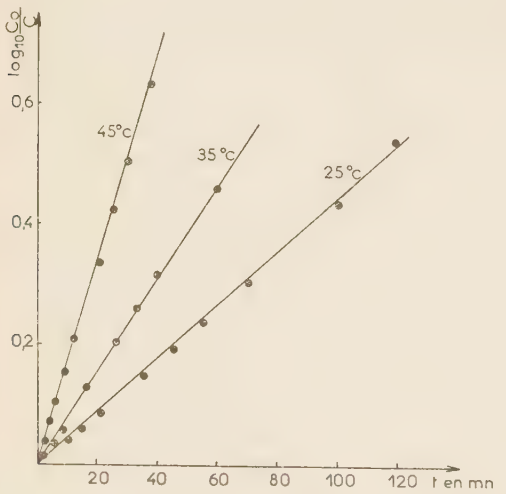
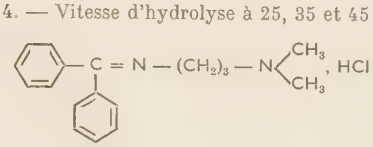



Fig. 4. — Vitesse d'hydrolyse à 25, 35 et 45 °C de




(*) Nous avons eu connaissance d'un travail récent de J. Hine et coll. (19) qui ont mesuré à 35° les pK de ces diamines, les valeurs rapportées sont en parfait accord avec nos mesures.

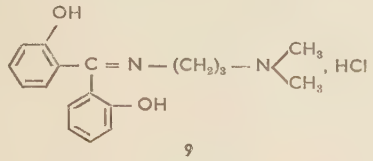
TABLEAU IV

Hydrolyse de , HCl à 25 °C

| Temps en mn | 0 | 3 | 6 | 10 | 15 | 21 | 27 | 35 | 45 | 55 | 70 | 85 | 100 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pH initial = 6,85 ..... $CH_3$ / $pK_2$ de $H_2N(CH_2)_3-N$ $CH_3$ | | | | | | | | | | | | | | |
| à 25° = 7,95 ..... | | | | | | | | | | | | | | |
| C $10^{-3}$ M | 1 | 0,97 | 0,945 | 0,91 | 0,87 | 0,825 | 0,78 | 0,725 | 0,66 | 0,605 | 0,53 | 0,46 | 0,41 | 0,34 |
| C corrigée $10^{-3}$ M | 1 | 0,968 | 0,94 | 0,905 | 0,86 | 0,81 | 0,765 | 0,705 | 0,635 | 0,575 | 0,495 | 0,415 | 0,365 | 0,29 |
| log 10 co/c | 0 | 0,0135 | 0,026 | 0,044 | 0,0645 | 0,090 | 0,117 | 0,152 | 0,198 | 0,240 | 0,307 | 0,379 | 0,440 | 0,54 |
| $k_{exp.} \times 10^{-2}$ mn$^{-1}$ | | 1,03 | 0,99 | 1,01 | 0,99 | 0,99 | 1,00 | 1,00 | 1,01 | 1,00 | 1,01 | 1,03 | 1,01 | 1,0 |
| $k_{exp.} \times 10^{-2}$ mn$^{-1}$ moy. | | | | | | 1,01 ± 0,03 | | | | | | | | |
| Δ ($pK_2$ — pH init.) = 1,10 ..... % diamine dosée à pH 6,85 = 92,6 % | | | | | | | | | | | | | | |

### 1° *Étude de l'ordre de la réaction.*

Tous les travaux antérieurs sur l'étude des vitesses d'hydrolyse des bases de Schiff et des imines admettent que la réaction est du premier ordre par rapport à l'imine. Dans notre cas, $\log_{10} \frac{CO}{C} = f(t)$ est bien une droite (fig. 4), ce qui est caractéristique d'une réaction du premier ordre. Nous avons vérifié ce résultat en mesurant $t_{1/2}$ (temps nécessaire pour passer de la concentration CO à CO/2) à partir du composé **9** en faisant varier la concentration initiale en imine.



**9**

| t = 60 °C | pH initial = 6,0 |
|---|---|
| conc. | $t_{1/2}$ mn |
| $10^{-3}$ M | 42 |
| $2.10^{-3}$ M | 41 |
| $3.10^{-3}$ M | 38 |

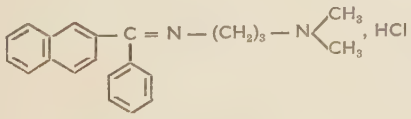
Compte tenu de la précision des mesures (voir partie expérimentale), on peut admettre que $t_{1/2}$ est indépendant de la concentration initiale en imine dans le domaine étudié, ce qui est caractéristique d'une réaction du premier ordre.

### 2° *Validité de la méthode potentiométrique.*

Pour contrôler l'exactitude de la méthode potentiométrique employée, nous avons également effectué des mesures spectrophotométriques en cours de réaction de façon à suivre la disparition de l'imine et l'apparition de la cétone. Cette vérification a été effectuée dans le cas du composé **9** qui présente un spectre ultraviolet nettement différent de celui de la cétone formée par hydrolyse. Les absorbances mesurées à 395 nm (maximum d'absorption de l'imine) et à 335 nm (maximum d'absorption de la cétone formée) permettent de calculer deux valeurs de la constante $k_{exp.}$ en portant $\log_{10} \frac{D.o - D\infty}{D.t - D\infty}$ en fonction du temps de réaction. Les valeurs de $k_{exp.}$ mesurées par cette méthode ($k_{exp.} = 1{,}85.10^{-2}$ mn$^{-1}$ mesurée en suivant la disparition de l'imine à 395 nm et $k_{exp.} = 1{,}60.10^{-2}$ mn$^{-1}$ mesurée en suivant l'apparition de la cétone à 335 nm) sont en bon accord avec la mesure potentiométrique ($k_{exp.} = 1{,}7.10^{-2}$ mn$^{-1}$).

### 3° *Influence de la force ionique.*

Au cours de la mesure de la vitesse d'hydrolyse, l'addition d'acide fait varier la force ionique du milieu. A partir du composé **23**, nous avons vérifié que cette variation n'a pas d'influence notable en effectuant un essai en milieu chlorure de potassium $10^{-2}$ M.



$t = 40$ °C

$C = 10^{-3}$ M $\quad k_{exp.} = 2{,}1.10^{-2}$ mn$^{-1}$
$C = 10^{-3}$ M + $10^{-2}$ M KCl $\quad k_{exp.} = 2{,}2.10^{-2}$ mn$^{-1}$.

### 4° *Influence du pH.*

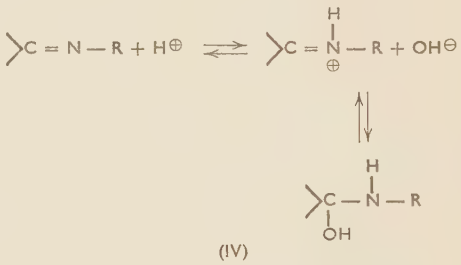
L'extension de la méthode potentiométrique aux pH inférieurs au p$Ki$ n'est pas absolument impossible, car si une fraction seulement de l'imine est protonée, l'hydrolyse qui s'accompagne de la disparition du cation imonium et de l'apparition du cation ammonium primaire (beaucoup moins acide) se traduira par une hausse de pH liée à l'augmentation du rapport $\frac{\text{imine forme basique}}{\text{cation imonium}}$.
De cette hausse de pH on peut déduire la vitesse d'hydrolyse, mais les mesures deviennent moins précises et les corrections à apporter aux résultats bruts très importantes. Nous n'avons pas tenté d'expérience de ce type nous contentant de procéder à quelques mesures de pH pour différents pH initiaux. Notre domaine de mesure pratique est donc compris entre pH $1 = pKi + 1$ et pH $2 = pK_2 - 1$ ($pKi$ = pK imine et $pK_2 = pK_2$ des diamines **37**).
Nous avons mesuré la vitesse d'hydrolyse du composé **9** pour différents pH compris entre 4 et 6,5 :

$t = 60$ °C $\quad C = 10^{-3}$ M

| pH | 6,5 | 6,0 | 4,5 | 4,0 |
|---|---|---|---|---|
| $k_{exp.} \times 10^2$ mn$^{-1}$ | 2,05 | 1,65 | 1,9 | 1,8 |

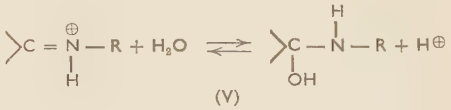
Ces résultats, compte tenu de la précision des mesures, montrent que la vitesse d'hydrolyse est sensiblement indépendante du pH dans le domaine considéré.
D'après les travaux de Cordes et Jencks (2 et 3) sur l'étude de la vitesse d'hydrolyse en fonction du pH des composés **2**, trois domaines de pH peuvent être considérés :

— en milieu alcalin, la vitesse d'hydrolyse indépendante du pH est probablement la conséquence de l'attaque de l'ion hydroxyle sur l'imine protonée :



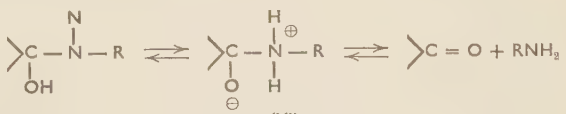
(IV)

— en milieu plus acide, la forme protonée de l'imine prédomine et l'attaque de $H_2O$ devient la réaction prépondérante :



(V)

— finalement en milieu très acide où la vitesse de la réaction diminue avec le pH, il apparaît une transition et la décomposition de la carbinolamine devient la réaction prépondérante :



(VI)

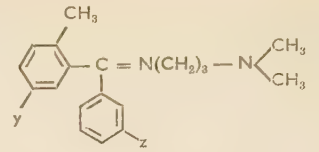
Pour les N-méthyl diphénylcétimines étudiées par Cordes (3), la vitesse de la réaction devient indépendante du pH pour (pH ind. — p$K_i$) (pH ind. correspond au pH où la vitesse devient indépendante du pH) supérieur à 1 à 1,5 unité pH. Pour le composé **9**, le p$K_i$ approximatif à 60 °C obtenu par extrapolation de plusieurs mesures de pK à différentes températures est de 2,9. A pH 4,

$$\Delta(\text{pH init.} - \text{p}K_i) = 1{,}1$$

et à pH 6,5,

$$\Delta(\text{pH init.} - \text{p}K_i) = 3{,}6.$$

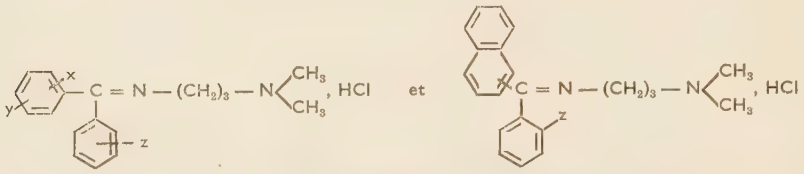
D'autre part, lorsque l'on examine les vitesses d'hydrolyse à 25 °C des composés **7**, **14**, **16** et **17**, on observe que l'introduction en *méta* d'un substituant électronégatif ne provoque que de très faibles variations de la vitesse d'hydrolyse :



**7** $y = z = H$ $\quad k_{exp\cdot 25} = 8{,}5.10^{-5}$ mn$^{-1}$
**14** $y = Cl$, $z = H$ $\quad k_{exp\cdot 25} = 5{,}9.10^{-5}$ mn$^{-1}$
**16** $y = NO_2$, $z = H$ $\quad k_{exp\cdot 25} = 6{,}6.10^{-5}$ mn$^{-1}$
**17** $y = H$, $z = CF_3$ $\quad k_{exp\cdot 25} = 3{,}7.10^{-5}$ mn$^{-1}$

TABLEAU V

*Vitesses d'hydrolyse et énergie d'activation apparente de*



| Composé | x | y | z | k (1) k(t 1) | k (1) k(t 2) | k (1) k(t 3) | k (1) k(t 4) | k (1) k(t 5) | k (2) 25° | k (2) 100° | E (3) Kcal/mole |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **3** | H | H | H | 3,9 .10$^{-2}$ 45° | 1,75.10$^{-2}$ 35° | 1,0 .10$^{-2}$ 25° | | | 9,1.10$^{-3}$ | 7,4.10$^{-1}$ | 13 ± 1 |
| **4** | 2 Cl | H | H | 9,9 .10$^{-3}$ 85° | 6,1 .10$^{-3}$ 80° | 3,4 .10$^{-3}$ 70° | | | 7,4.10$^{-5}$ | 2,6.10$^{-2}$ | 17 ± 1,5 |
| **5** | 2 OH | H | H | 1,75.10$^{-2}$ 60° | 7,65.10$^{-3}$ 50° | 3,1 .10$^{-3}$ 40° | | | 7,4.10$^{-4}$ | 3,0.10$^{-1}$ | 17,5 ± 1 |
| **6** | 2 $OCH_3$ | H | H | 1,45.10$^{-2}$ 75,5° | 7,45.10$^{-3}$ 68° | 3,05.10$^{-3}$ 60° | | | 5,2.10$^{-5}$ | 1,4.10$^{-1}$ | 23 ± 1,5 |
| **7** | 2 $CH_3$ | H | H | 3,5 .10$^{-2}$ 100° | 1,3.10$^{-2}$ 83,5° | 1,0 .10$^{-2}$ 80° | 4,6.10$^{-3}$ 70° | 9,0 .10$^{-5}$ 25° | 8,5.10$^{-5}$ | 4,0.10$^{-2}$ | 18 ± 0,5 |
| **8** | 2 $C_6H_5$ | H | H | 4,6 .10$^{-3}$ 85,5° | 3,1 .10$^{-3}$ 80° | 1,35.10$^{-3}$ 70° | | | 2,1.10$^{-5}$ | 1,3.10$^{-2}$ | 19 ± 1 |
| **9** | 2 OH | H | 2′ OH | 1,65.10$^{-2}$ 60° | 6,55.10$^{-3}$ 50° | 1,93.10$^{-3}$ 40° | | | 3,0.10$^{-4}$ | 7,6.10$^{-1}$ | 22 ± 1,5 |
| **11** | 2 $CH_3$ | H | 2′ $CH_3$ | 3,25.10$^{-3}$ 100° | 9,85.10$^{-4}$ 80° | | | | | 3,2.10$^{-3}$ | |
| **13** | 2 $CH_3$ | H | 2′ Cl | 1,45.10$^{-3}$ 100° | | | | | | | |
| **14** | 2 $CH_3$ | 5 Cl | H | 3,1 .10$^{-3}$ 70° | 6,6 .10$^{-4}$ 50° | 5,5 .10$^{-5}$ 25° | | | 5,9.10$^{-5}$ | 3,0.10$^{-2}$ | 19 ± 1 |
| **16** | 2 $CH_3$ | 5 $NO_2$ | H | 2,1 .10$^{-2}$ 84° | 1,1 .10$^{-2}$ 80° | 3,45.10$^{-3}$ 70° | 4,3.10$^{-4}$ 45° | 6,75.10$^{-5}$ 25° | 6,6.10$^{-5}$ | 5,2.10$^{-2}$ | 21 ± 1,5 |
| **17** | 2 $CH_3$ | H | 3′ $CF_3$ | 1,6 .10$^{-2}$ 80° | 6,85.10$^{-3}$ 70° | 1,6 .10$^{-3}$ 60° | 4,0.10$^{-5}$ 25° | | 3,7.10$^{-5}$ | 10$^{-1}$ | 22,5 ± 2 |
| **18** | 2 $CH_3$ | H | 2′ $C_6H_5$ | 1,65.10$^{-3}$ 100° | | | | | | | |
| **19** | 2 $CH_3$ | H | 2′ $NH_2$ | 3,35.10$^{-3}$ 100° | | | | | | | |
| **20** | 2 $CH_3$ | H | 2′ NH $COCH_3$ | 1,15.10$^{-2}$ 100° | | | | | | | |
| **21** | α-naphtyl | | H | 1,55.10$^{-2}$ 83,5° | 1,0 .10$^{-2}$ 80° | 4,15.10$^{-3}$ 70° | 3,8.10$^{-4}$ 45° | | 3,7.10$^{-5}$ | 4,5.10$^{-2}$ | 21,5 ± 1 |
| **22** | α-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 2,6 .10$^{-3}$ 100° | 9,45.10$^{-4}$ 83,5° | | | | | | |
| **23** | β-naphtyl | | H | 4,0 .10$^{-2}$ 50° | 2,2 .10$^{-2}$ 40° | 1,1 .10$^{-2}$ 30° | | | 6,8.10$^{-3}$ | 7,1.10$^{-1}$ | 13 ± 1 |
| **24** | β-naphtyl | | 2 $CH_3$ | 1,2 .10$^{-2}$ 83° | 6,95.10$^{-3}$ 75° | 3,1 .10$^{-3}$ 65° | | | 1,5.10$^{-4}$ | 2,9.10$^{-2}$ | 15,5 ± 1,5 |

(1) Constantes expérimentales.
(2) Constantes calculées en portant $\log_{10} k_{exp.} = f(1/T)$.
(3) Énergie d'activation apparente calculée à partir des droites $\log_{10} k_{exp.} = f(1/T)$.

Cordes et Jencks (2 et 3) avaient observé pour les composés **2** que l'introduction d'un substituant, quels que soient sa nature et son pouvoir inducteur sur l'un des noyaux aromatiques, ne modifie que très faiblement dans le domaine indépendant du pH, la constante d'hydrolyse expérimentale. Nos résultats confrontés avec ceux de Cordes confirment bien que nos mesures ont été effectuées dans le domaine où la vitesse d'hydrolyse est indépendante du pH.

Dans ces conditions, les constantes expérimentales (tableau V) correspondent fort probablement au mécanisme complexe IV faisant intervenir l'attaque de l'ion hydroxyle sur l'imine protonée. Si $k_{exp.}$ est la constante expérimentale mesurée, $Ki$ la constante d'ionisation de l'acide conjugué de l'imine, $K_{H_2O}$ le produit ionique de l'eau à la température considérée et $k_2$ la constante correspondante à l'étape lente de la réaction, on obtient :

$$v = k_2[ImH^+][OH^-] = k_2 \frac{[Im][H^+][OH^-]}{Ki}$$

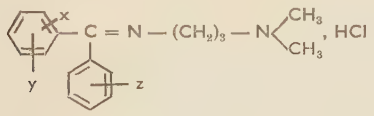
$$v = \frac{k_2 . KH_2O[Im]}{Ki}$$

et

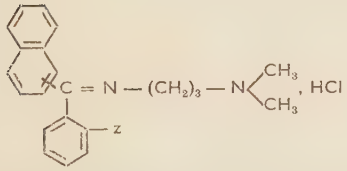
$$k_2 = \frac{k_{exp.} Ki}{K_{H_2O}}.$$

TABLEAU VI

*Constantes d'hydrolyse $k_2$ du second ordre pour*




et




| Composé | $x$ | $y$ | $z$ | $k_2$ $M^{-1}.mn^{-1}$ à 25° | $\log_{10} k_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| **3** | H | H | H | $5{,}74.10^6$ | 6,76 |
| **4** | 2 Cl | H | H | $2{,}57.10^6$ | 6,41 |
| **5** | 2 OH | H | H | $3{,}63.10^7$ | 7,56 |
| **6** | 2 $OCH_3$ | H | H | $1{,}25.10^5$ | 5,1 |
| **7** | 2 $CH_3$ | H | H | $4{,}36.10^5$ | 5,64 |
| **8** | 2 $C_6H_5$ | H | H | $7{,}80.10^4$ | 4,89 |
| **9** | 2 OH | H | 2' OH | $1{,}17.10^7$ | 7,07 |
| **14** | 2 $CH_3$ | 5 Cl | H | $7{,}78.10^5$ | 5,89 |
| **16** | 2 $CH_3$ | 5 $NO_2$ | H | $4{,}78.10^6$ | 6,68 |
| **17** | 2 $CH_3$ | H | 3' $CF_3$ | $1{,}54.10^6$ | 6,19 |
| **21** | α-naphtyl | | H | $2{,}56.10^5$ | 5,41 |
| **23** | β-naphtyl | | H | $5{,}41.10^6$ | 6,73 |
| **24** | β-naphtyl | | 2 $CH_3$ | $4{,}33.10^5$ | 5,64 |

Nous avons calculé les constantes $k_2$ à 25° (tableau VI) pour les composés dont les p$Ki$ et les $k_{exp.}$ avaient été mesurés à 25°. A partir des constantes $k_2$ calculées, nous avons appliqué la relation de Hammett : $\log k_2 = \rho\Delta\sigma$ (fig. 6). On observe comme pour les p$Ki$ une déviation à cette corrélation pour les composés *o*-hydroxy et *o*-phényl ainsi que pour les composés non substitués **3** et **23**; Charton (18, 20 et 21), au cours de l'étude quantitative de l'effet *ortho*, avait déjà observé de telles déviations pour les composés non substitués ou pour les substituants encombrants ou susceptibles de liaisons intramoléculaires.

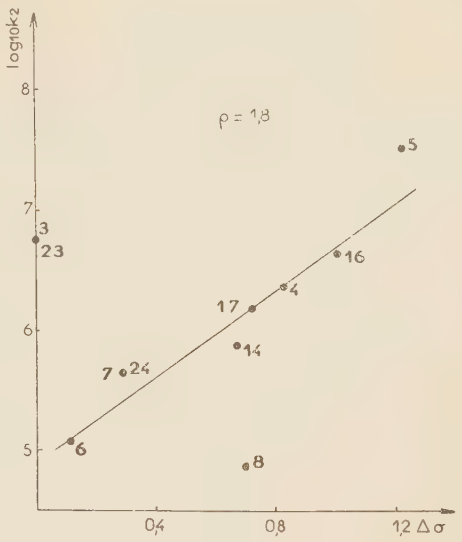



Fig. 5. — $\log_{10} k_2 = \rho\Delta\sigma$.
Les valeurs de $\Delta\sigma$ sont identiques à celles données à la figure 1.

La valeur de $\rho = 1{,}8$ est identique à celle obtenue par Cordes (3) et indique un effet prononcé de la polarité des substituants du noyau benzénique sur la constante $k_2$ du second ordre, alors que les mêmes substituants n'avaient que peu d'influence sur la constante expérimentale $k_{exp.}$ du premier ordre (tableau V). Cette différence, déjà notée par Cordes et Jencks, s'explique aisément par le fait que les substituants électronégatifs d'une part, abaissent le pK de l'imine, et d'autre part, augmentent la réactivité du cation imonium. Dans la zone de pH où nous avons opéré (imine très peu protonée), ces deux effets se compensent, en partie dans l'expression de la vitesse apparente $v = k_{exp.}[Im]$. C'est ce que l'on observe lorsque l'on compare les valeurs de $\rho$ égales à + 1,8 et — 2 respectivement, pour les constantes $k_2$ et le p$Ki$, l'influence de la polarité des substituants étant légèrement plus prononcée sur le p$Ki$ que sur l'attaque de l'ion hydroxyle sur le cation imonium.

Par ailleurs, on note qu'en ce qui concerne les vitesses d'hydrolyse des dérivés naphtaléniques que le radical β-naphtyl accélère davantage la vitesse d'hydrolyse que le radical α-naphtyl, ceci n'étant expliqué, en partie, que par l'effet stérique plus grand du radical α-naphtyl.

### 5° *Influence de la configuration stéréochimique des N-aminoalkyldiphénylcétimines sur la vitesse d'hydrolyse.*

Nous avons vu précédemment qu'il existait une différence nette entre le p$Ki$ des deux isomères **36**A et **36**B. Il s'avère qu'il existe également pour ces deux composés une différence entre les constantes $k_2$ du second ordre (tableau III). L'attaque de l'ion hydroxyle sur le cation imonium est plus rapide pour l'isomère **36**B, isomère pour lequel le doublet de l'atome d'azote iminique est partiellement lié à un hydrogène de la fonction amine primaire.

N'ayant pu isoler d'autres isomères géométriques, il nous paraît difficile de généraliser. Nous avons étudié l'influence de la longueur de la chaîne alkyle sur la vitesse

d'hydrolyse à partir de composés symétriquement substitués, composés pour lesquels aucune isomérie géométrique n'est possible.

### 6° *Influence de la longueur de la chaîne alkyle sur la vitesse d'hydrolyse.*

Nous avons mesuré pour les composés **9**, **25**, **29** et **11**, **30**, **33** les constantes expérimentales d'hydrolyse. En admettant que la constante de dissociation de l'eau et la constante d'ionisation du cation imonium varient de façon sensiblement identique en fonction de la température (*) (les constantes $k_{exp.}$ étant mesurées à 100 ou 60° et les p$Ki$ à 25°), il est possible à partir des constantes $k_{exp.}$, de calculer les constantes $k_2$ du second ordre correspondant à l'attaque de l'ion hydroxyle sur le cation imonium (fig. 6).

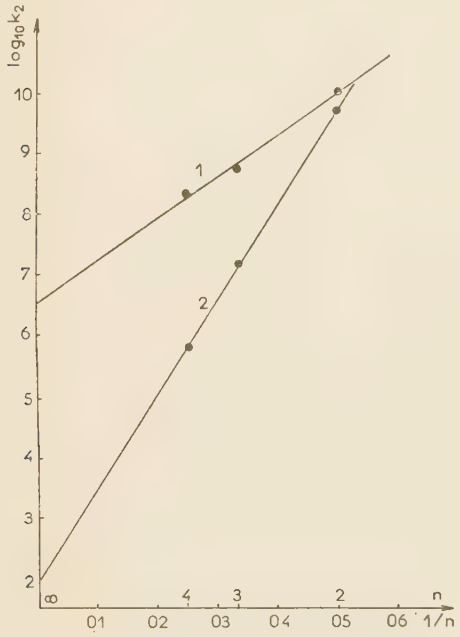
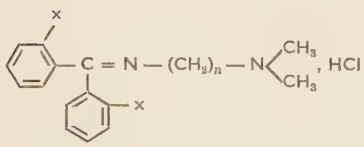



Fig. 6. — Vitesse d'hydrolyse de



en fonction de $1/n$.

1 $x = OH$ $t = 60$ °C $n = 2$ $\log_{10} k_2 = 10,1$
$n = 3$ 8,81
$n = 4$ 8,34

$$\log_{10} k_2 = \frac{7,1}{n} + 6,45$$

2 $x = CH_3$ $t = 100$ °C $n = 2$ $\log_{10} k_2 = 9,78$
$n = 3$ 7,21
$n = 4$ 5,85

$$\log_{10} k_2 = \frac{15,7}{n} + 1,9.$$

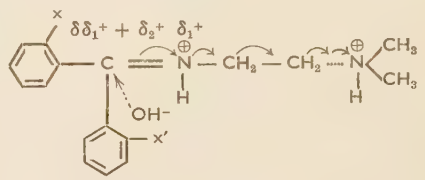
(*) Lorsque l'on examine la courbe relative (fig. 3) aux p$K_2$ de $H_2N-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ en fonction de la température, la baisse du p$K_2$ entre 25 et 60° est d'environ 0,7 unité pH; pour la même différence de température le produit ionique de l'eau diminue d'environ une unité pH (12).

A partir de ces constantes $k_2$, on peut appliquer une relation empirique (VII) du type de celle qui a été appliquée aux p$Ki$:

$$\log_{10} k_{2n} = \log_{10} k_{2n} \infty - \frac{A}{n}. \qquad \text{(VII)}$$

Lorsque l'on examine les coefficients angulaires C relatifs aux p$Ki$ (fig. 2) et les coefficients angulaires A relatifs aux constantes $k_2$ (fig. 6), on observe des valeurs plus grandes pour A que pour C, en admettant *a priori* que l'effet inductif varie peu avec la température (les valeurs comparées sont obtenues à partir de mesures effectuées à différentes températures).

La constante $k_2$ résultant de l'attaque de l'ion hydroxyle sur le cation imonium, l'effet inductif global sur le carbone iminique (sur lequel se fait l'attaque de $OH^-$) résultera, d'une part, de l'effet $-I_1$ de $-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2$ (H) transmis par la chaîne alkyle et d'autre part, de l'effet $-I_2$ de $=N^+-$ (H)




Ces conclusions militent plutôt en faveur du mécanisme réactionnel résultant de l'attaque de l'ion hydroxyle sur l'imine protonée qu'en faveur du mécanisme cinétiquement équivalent faisant intervenir l'attaque d'une molécule d'eau sur l'imine neutre.

## III. — Conclusions.

L'étude de la constante d'ionisation et de la vitesse d'hydrolyse des N-aminoalkyldiphénylcétimines a permis de confirmer que dans le domaine de pH considéré, l'hydrolyse correspondait fort probablement à l'attaque de l'ion hydroxyle sur l'ion imonium.

Bien que les conditions de préparation et d'hydrolyse des N-aminoalkyldiphénylcétimines soient très différentes, il s'avère que les composés qui sont difficiles à synthétiser sont également ceux qui résistent le mieux à l'hydrolyse. L'introduction d'un substituant quelle que soit sa nature en *ortho* de la fonction imine augmente considérablement la stabilité à l'hydrolyse de la double liaison C = N; d'autre part, l'introduction sur l'un des noyaux aromatiques d'un groupement électronégatif n'influence que très faiblement la vitesse d'hydrolyse expérimentale qui dans le domaine de pH considéré est peu sensible aux effets mésomères et inductifs des substitutions aromatiques. Les N-aminoalkyldiphénylcétimines pourraient par conséquent constituer un modèle intéressant pour l'étude de l'effet stérique (à l'exclusion des effets inductifs et mésomères) des substituants *ortho*.

La synthèse d'isomères géométriques ne possédant pas de groupement amine en *ortho* de la fonction imine, permettrait de déterminer si les différences de p$Ki$ et de vitesse d'hydrolyse entre les deux isomères de la N-(morpholino-3 propyl) amino-2 chloro-5 diphénylcétimine sont uniquement dues à la présence d'une liaison hydrogène.

Nous remercions Monsieur le Professeur L. Denivelle pour l'intérêt et les suggestions apportés à ce travail.

## Partie expérimentale.

Les composés étudiés ont été décrits antérieurement (1). Les points de fusion instantanés ont été déterminés sur banc chauffant Kofler. Les spectres infrarouges ont été établis sur appareil Perkin-Elmer type 257 par pastillage dans le KBr. Les spectres ultraviolets ont été obtenus avec un spectrophotomètre Beckmann DB en solution dans l'éthanol. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur appareil Varian A 60; les déplacements sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane.

Les monochlorhydrates des isomères de la N-(morpholino-3 propyl) amino-2 chloro-5 diphénylcétimine (13) ont été préparés suivant (1), leurs propriétés physico-chimiques sont rassemblées dans le tableau III.

### I. — *Mesure des* pK*i des N-aminoalkyldiphénylcétimines.*

*Appareillage.*

Les mesures sont réalisées dans une cellule Tacussel (type RM 06) thermostatée par une circulation d'eau à température convenable. Cette cellule est munie d'un couvercle comportant cinq orifices permettant l'adaptation d'un réfrigérant par l'extrémité duquel arrive un courant d'azote, de deux électrodes, de la burette et d'un thermomètre.

On utilise un pH-mètre Tacussel TS 40 N et un couple d'électrode hautes températures HgCl/KCl//électrode de verre indicatrice. L'introduction du réactif titrant est réalisée au moyen d'une microburette de 5 ml.

*Description d'une mesure.*

On étalonne au préalable le pH-mètre à la température à laquelle la mesure doit être effectuée, avec deux solutions tampon de pH correspondant aux pH extrêmes de la mesure. Environ une dizaine de minutes avant la mesure, la cellule est purgée par un courant d'azote. On introduit alors $2{,}5.10^{-4}$ mole de monochlorhydrate pesé exactement et 50 ml d'eau distillée décarbonatée (résistivité $\geqslant 5.10^5$ ohms) au préalable portée à la température à laquelle on effectue la mesure. On obtient ainsi une solution de concentration $5.10^{-3}$ M. Aussitôt que le mélange est homogène, on introduit l'acide chlorhydrique 0,1 N par fraction de 0,25 ml (correspondant au 1/10 de la quantité totale); après chaque addition l'équilibre est atteint rapidement ce qui permet d'effectuer la mesure globale en 5 mn environ. On note le pH après chaque addition.

Le calcul du pK est effectué suivant (19) en tenant compte de la concentration en $H^+$. L'incertitude sur les valeurs de pK est de $\pm$ 0,03 sauf exception signalée dans les tableaux I, II et III.

La mesure du pK des diamines primaires tertiaires est réalisée de façon identique mais en opérant en solution $10^{-3}$ M et à trois températures différentes comprises entre 20 et 80° (voir fig. 3).

### II. — *Mesure des vitesses d'hydrolyse.*

*Méthodes potentiométriques.*

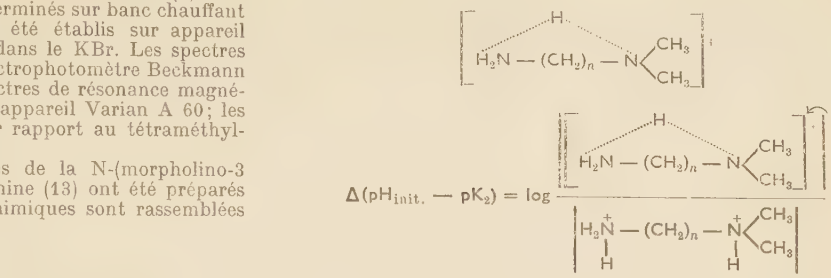
L'appareillage utilisé est identique à celui décrit pour la mesure des pK*i*. On utilise une micro burette de 1 ml.

La cellule étant au préalable purgée d'air par un balayage d'azote, on introduit 75 ml d'eau distillée décarbonatée que l'on porte à la température de la mesure.

Lorsque l'équilibre est atteint, on introduit $10^{-4}$ mole de monochlorhydrate pesé exactement puis 25 ml d'eau décarbonatée préalablement portée à la température de la mesure. On prend à cet instant le temps zéro. Le pH lu au temps zéro correspondant au pH donné par la solution de monochlorhydrate est maintenu constant ($\pm$ 0,1 unité pH) par addition manuelle d'acide chlorhydrique 0,1 N. On note en fonction du temps le volume d'acide chlorhydrique ajouté. La mesure est poursuivie dans tous les cas au-delà de 60 % d'hydrolyse et parfois jusqu'à 80 % suivant la vitesse de la réaction. On détermine la constante de vitesse

$$k = \frac{2{,}3}{t} \log_{10} \frac{CO}{C}$$

par calcul ou en portant graphiquement $\log_{10} \frac{CO}{C}$ en fonction du temps ($CO = 10^{-3}$ M). La valeur brute de C obtenue à partir de l'acide chlorhydrique ajouté doit être corrigée de la fraction de la diamine qui n'est pas dosée, pour ce faire, à partir du $pK_2$ et du pH initial, on calcule la fraction de la diamine qui reste sous forme



Voir exemple de calcul tableau IV et figure 4.

Le calcul de l'écart moyen sur chaque mesure conduit à une incertitude de l'ordre de $\pm$ 3 à 5 %. Compte tenu des erreurs systématiques entre les différents essais (erreurs sur les pesées, les volumes, la température, le pH) on peut admettre que les valeurs données pour les constantes d'hydrolyse sont à $\pm$ 10 %.

Pour les mesures effectuées à 100 °C, nous avons modifié le mode opératoire décrit ci-dessus, la mesure des pH à température élevée n'étant pas précise et reproductible. Nous avons vu au cours de la partie théorique que dans le domaine de pH envisagé, la vitesse d'hydrolyse était indépendante du pH, nous avons mis à profit ce résultat en effectuant des mesures à intervalles de temps régulier à température ambiante.

On mesure le pH initial de la solution $10^{-3}$ M de monochlorhydrate à 25 °C puis on porte rapidement la solution au reflux ($t = 100{,}2°$ à $100{,}4°$) après un temps donné, on refroidit brusquement le mélange à 25 °C, on ramène le pH à sa valeur initiale par addition d'acide chlorhydrique 0,1 N et on porte de nouveau au reflux.

La détermination de la constante d'hydrolyse est effectuée de la même façon que précédemment.

*Méthode spectrophotométrique.*

Cette technique a uniquement été utilisée pour le composé **9** en vue d'une comparaison avec la méthode potentiométrique.

Les densités optiques sont mesurées au Beckmann DU. La mesure de la vitesse d'hydrolyse est effectuée en prélevant au cours d'une mesure potentiométrique des prises d'essais qui sont rapidement refroidies et diluées à pH 6 en milieu tamponné. On effectue immédiatement les mesures des densités optiques à 395 et 335 nm. La densité optique correspondante au temps infini est obtenue en laissant évoluer la réaction jusqu'à environ 8 fois le temps de demi-réaction. Pour les réactions lentes le temps infini peut être obtenu en mesurant la densité optique de la dihydroxy-2,2′ benzophénone à la même concentration molaire à 395 nm.

En portant $\log_{10} \frac{Do - D\infty}{Dt - D\infty}$ en fonction du temps, on détermine graphiquement la constante de vitesse qui est donnée par le coefficient angulaire de la droite obtenue.

## Bibliographie.


(1) D. Bouzard A. Weber, et Ph. Le Henaff, *Bull. Soc. chim.*, 1972, p. 3375.

(2) E. H. Cordes et W. P. Jencks, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2843-2848.

(3) K. Koehler, W. Sandstrom et E. H. Cordes, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 2413-2419.

(4) J. Taillades, A. Commeyras, A. Casadevall et C. Bouchoule, *Bull. Soc. chim.*, 1971, p. 1710.

(5) J. B. Culbertson, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4823.

(6) R. Wolfenden et W. P. Jencks, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 2763.

(7) A. Albert et E. P. Sergeant, *Ionization constants of acids and bases*, J. Wiley, New York, 1971.

(8) G. B. Barlin et D. D. Perrin, *Quart. Rew.*, 1966, **20**, 75.

(9) M. Charton, *J. org. Chem.*, 1963, **28**, 3121.

(10) J. T. Edsail et M. H. Blanchard, *J. amer. chem. Soc.*, 1933, **55**, 2337.

(11) P. Rumpf, *Bull. Soc. chim.*, 1938, p. 871.

(12) *Handbook of chemistry and physics*, The Chemical Rubber Co, 50e Édition, 1969-1970.
(13) S. C. Bell, G. L. Conklin et S. J. Childress, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 2368.
(14) J. Schmitt, M. Suquet, J. Boitard, P. Comoy, J. P. Meingnan, G. G. Allet, T. Clim, C. Perrin et J. Le Meur, *Ind. Chim. Belge*, 1967, **32**, n° spécial, 184 à 187.
(15) G. Saucy et L. H. Sternbach, *Helv. chim. Acta*, 1962, **45**, 2226.
(16) B. J. Wakefield et J. D. Berry, *J. chem. Soc.*, 1971 (4), 642-645.
(17) A. Breckley, N. B. Chapman et J. Shorter, *J. chem. Soc.*, 1969, B, 195.
(18) M. Charton, *J. amer. chem. Soc.*, 1969, **94**, 6649.
(19) J. Hine, F. A. Via et J. H. Jensen, *J. org. Chem.*, 1971, **36** (20), 2926.
(20) M. Charton, *J. org. Chem.*, 1969, **34** (2), 278.
(21) M. Charton, *J. org. Chem.*, 1971, **36** (2), 266.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France.* Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3912 , 3e trimestre 1972
Masson et Cie éditeurs, Paris
*Imprimé en France.*